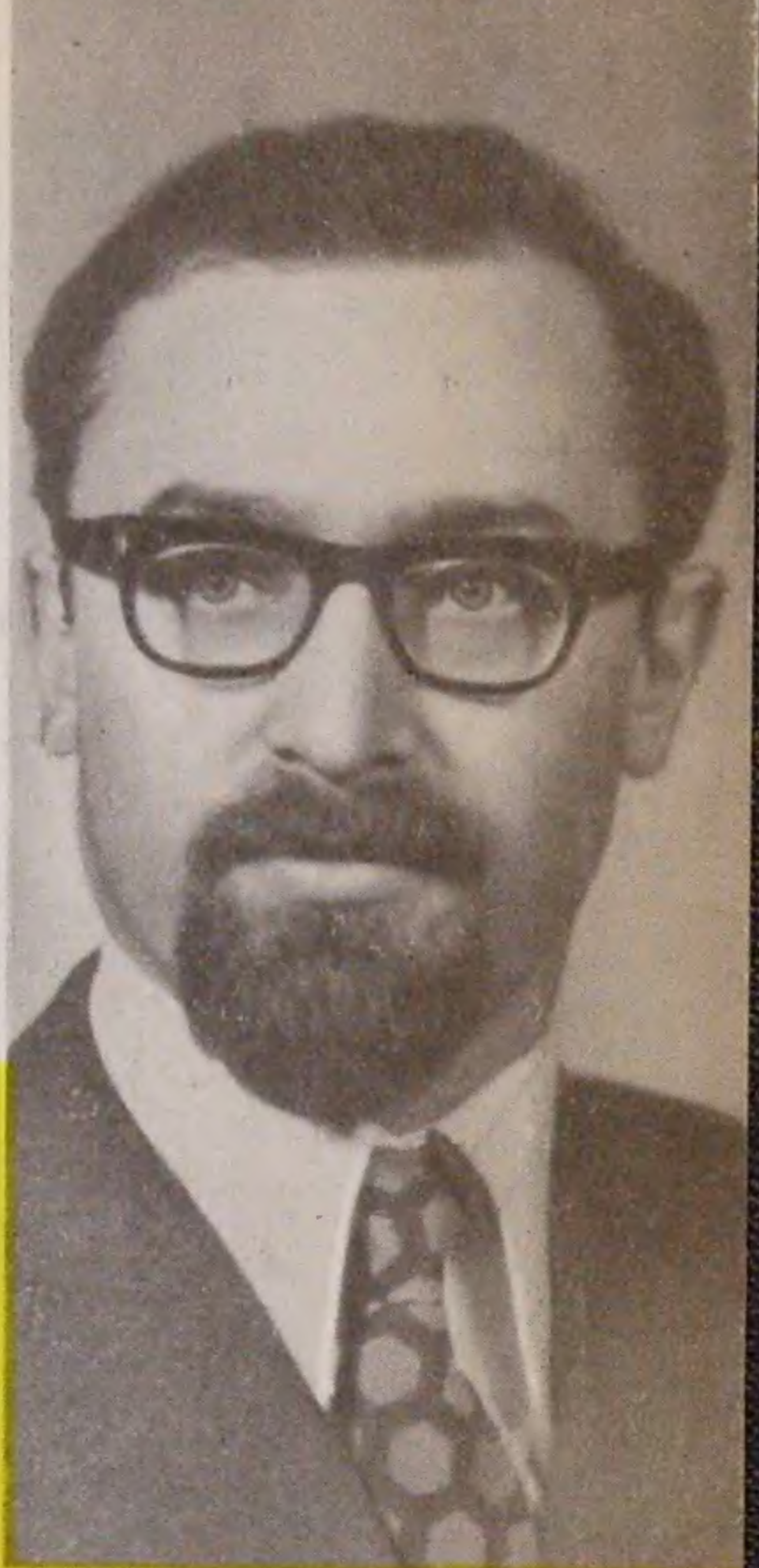
95 коп.





Авторы этой книги обычно выдают себя за
у -
нения: что это за биологи, которые работают не
а -
тронно-вычислительных машинах? И с это

И в

:

но —

, а из-
дательство «Молодая гвардия» выпустило в свет
в серии «Эврика» эту книгу.

Эврика

МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ

МОСКВА, 1977

БЕСЕДЫ О ЖИЗНИ

С. ГАЛАКТИОНОВ
Г. НИКИФОРОВИЧ

Эврика

С.
Г.

С. ГАЛАКТИОНОВ
Г. НИКИФОРОВИЧ

БЕСЕДЫ О ЖИЗНИ

МОСКВА
«МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ»
1977

Галактионов С. Г., Никифорович Г. В.

Г15 Беседы о жизни. М., «Молодая гвардия», 1977.

208 с. с ил. (Эврика).

Молекулярная биология переживает ныне свой «золотой век». Каждый день приносит новые открытия. Их результаты преобразуют жизнь человека. О белке, о самой сущности жизненных процессов увлекательно рассказывают в этой книге доктор биологических наук С. Галактионов и кандидат физико-математических наук Г. Никифорович. Издание рассчитано на широкие круги читателей.

57.04

Г $\frac{60200-273}{078(02)-77}$ 060—77

ГЛАВА 1. БИОЛОГИЧЕСКИЙ КОД

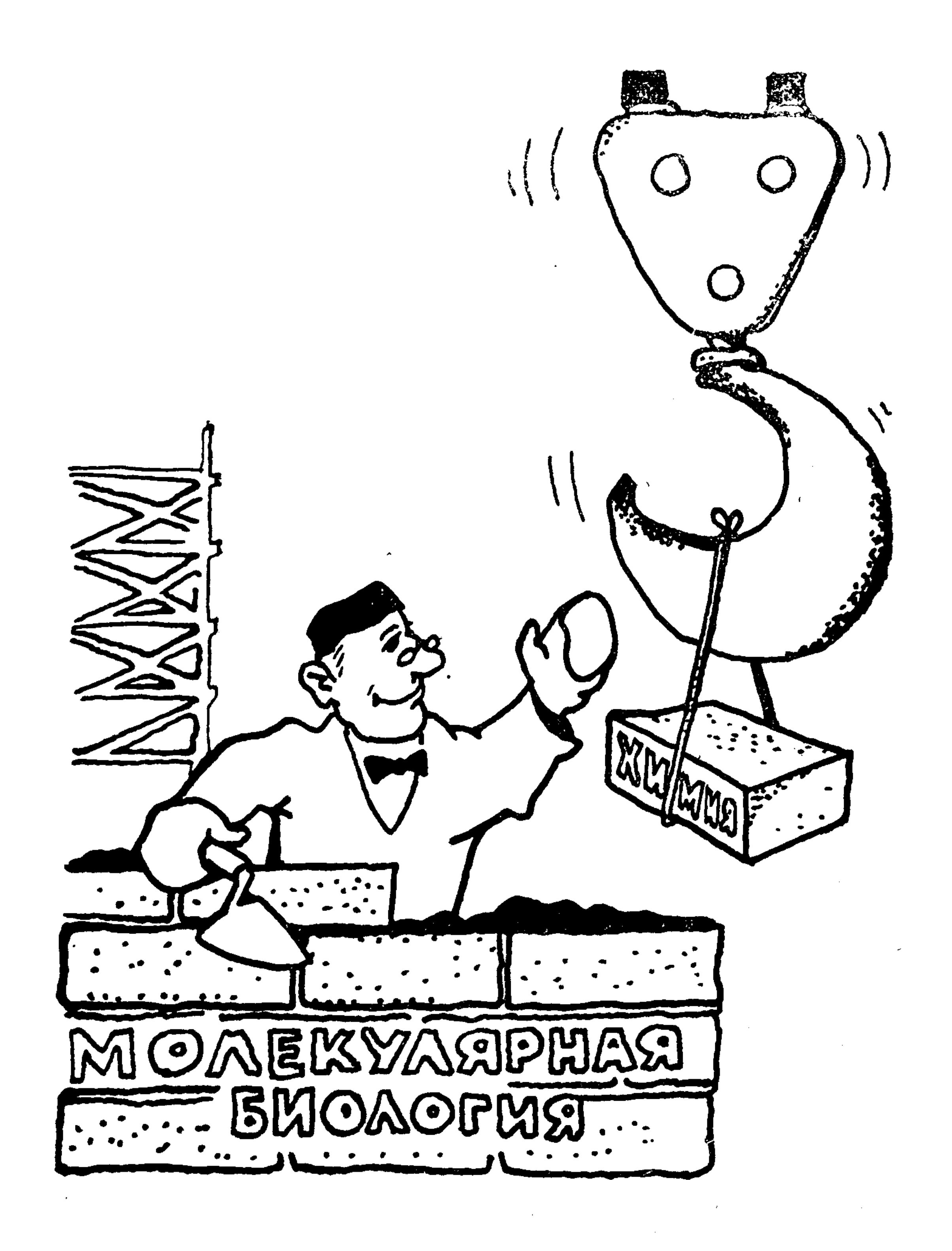
Выражение «поговорим за жизнь» столь прочно вошло в обиход, что кое-кто из наших знакомых, листавших книгу в рукописи, предполагал недоразумение и даже ошибку в заглавии. Но никакого недоразумения нет — и не только по причине почтительного отношения авторов к законам грамматики русского языка. К сожалению, предстоящий разговор даже отдаленно не будет напоминать задушевные беседы «за жизнь», ведущиеся за чашкой чая.

Речь пойдет о жизни в естественнонаучном понимании, о том загадочном явлении, которое философы называют феноменом жизни. Слов нет, такой разговор намного менее привлекателен и для рассказчика и для слушателя, но всякому сколько-нибудь любознательному человеку избежать его просто не удастся. Рано или поздно каждый из нас скажет самому себе: «Я представляю — по крайней мере в принципе, каким образом устроены и работают двигатель внутреннего сгорания, телефон-автомат, будильник; я понимаю, почему день сменяется ночью, зима — летом, откуда берутся приливы, отливы и солнечные затмения. Как же получается, что об основных принципах устройства и деятельности любого живого организма, в том числе и самого себя, у меня таких представлений нет? Каковы механизмы хотя бы самых важных жизненных процессов и что такое явление жизни в целом?»

О НЕКОТОРЫХ НАМЕРЕНИЯХ АВТОРОВ

О, разрешите загадку жизни,
Старую трудную загадку,
Над которой уже многие ломали головы,
Головы в иероглифических колпаках,
Головы в тюрбанах и черных беретах,
Головы в париках и всякие другие
Бедные, обливающиеся потом людские головы...

Эти строки стихотворения Г. Гейне из цикла «Северное море» взяты эпиграфом к сборнику «Сущность жизни», изданному в 1903 году в Санкт-Петербурге.



Все статьи этого сборника написаны очень эмоционально, страстно и посвящены одной проблеме: можно ли объяснить жизненные явления на основе законов физики и химии?

Сторонники и противники этой гипотезы ничуть не уступают друг другу в полемическом мастерстве, так что читателю нелегко сделать окончательный выбор.

Может быть, именно поэтому составитель сборника, профессор В. Фаусек, завершает свое предисловие словами: «Одна мысль постоянно приходила мне в голову при редактировании этого сборника: «О, как бы мне хотелось узнать то, что будет написано в подобном же сборнике, вышедшем в начале XXI века. Неужели все эти «бедные, обливающиеся потом людские головы», о которых с такой горькой насмешкой говорит Гейне, трудились, трудятся и будут трудиться понапрасну? Я не думаю этого, но как бы мне хотелось знать!»

Добавим от себя, что тактичный профессор не сообщает читателю истинных масштабов «горькой насмешки» Гейне. Дело в том, что приведенный отрывок — монолог романтичного юноши, с которым он обращается почему-то к морским волнам, а кончается стихотворение словами «...и дурак ждет, когда же ему ответят».

До начала XXI века осталось еще порядочно времени, но уже сейчас можно сомневаться в том, что издание сборника с подобным названием будет тогда иметь смысл. Говоря это, мы вовсе не имели в виду, что к тому времени будут полностью исчерпаны биологические проблемы; но не выпускаются же сейчас, например, книги «О сущности тепла», несмотря на существование многочисленных НИИ, занимающихся исследованиями в области теплофизики.

В наши дни уже серьезно не обсуждается вопрос о том, можно ли описать процессы, происходящие в живом организме, на языке физики и химии; исследователей волнует лишь, как это сделать в каждом конкретном случае. Причем такая позиция обусловлена вовсе не соображениями веры: просто современной биологии уже сегодня известны самые существенные элементы молекулярной организации тех процессов, совокупность которых мы называем жизнью.

Вот на эту-то тему мы и собираемся поговорить. Мы будем стараться вести эту беседу в манере общедоступной и даже несколько легкомысленной; тем не менее от читателя все же потребуется известная концентрация внимания.

...Несколько лет назад появились в русском переводе две книжки с откровенно издевательскими заглавиями: «Радио? Это же очень просто!», «Телевидение? Это же очень просто!» Наверняка находились люди, не ус-

мотревшие вовремя авторской шутки. Попадались, конечно, читатели, которые сумели осилить книгу до конца, несмотря на то, что уже к десятой странице они понимали, что пали жертвой розыгрыша. Нет, несомненно попадались и такие читатели...

Мы не можем снабдить свою книгу похожим подзаголовком: «Молекулярная биология? Это же...» Во-первых, это будет плагиатом, во-вторых, неправдой, и неправдой чудовищной. В-третьих, наконец, эта книга не претендует на роль учебника. Если автор упомянутых изданий рассчитывает на то, что по прочтении любого из них вы берете в руки паяльник и решительно отстегиваете заднюю стенку своего приемника или телевизора, то мы надеемся все же избежать побуждения читателя к каким-либо конкретным начинаниям. Правда, если вы старшеклассник, вас может потянуть, например, на отделение биофизики университета; если вы пожилой физик, к вам может прийти запоздалое озарение, касающееся вашего истинного призвания. Но такие случаи сравнительно редки.

Все, что будет написано далее, просто. Эта простота вынужденная, простота школьной модели электромотора, неспособного самостоятельно совершить даже четверть оборота, но в отличие от мрачноватого крепыша — реального двигателя, так хорошо показывающего все эти щетки, якорь, башмаки...

Молекулярная картина жизненных процессов фантастически сложна даже в той небольшой своей части, которая известна на сегодняшний день, и мы будем стремиться сохранить лишь основные контуры, необходимые для понимания самых центральных идей. Все несущественные, второстепенные детали игнорируются, сложные процессы заменяются вульгаризованными схемами — во имя простоты изложения. (При этом авторы отдают себе полный отчет в справедливости пословицы: «Простота — хуже воровства».)

Один из путей достижения этой самой злополучной простоты изложения авторы, в частности, видят в полном отказе от описаний экспериментов; в книге будут обсуждаться только окончательно сформулированные идеи, но не экспериментальные факты, послужившие для этого основой, и уж тем более не изощренные и требующие пространных объяснений методики проведения экспериментов.

Надеемся, что избежать упоминаний о «чисто экспериментальной» части молекулярной биологии нам удастся с тем большей легкостью, что, будучи теоретиками, мы и сами-то далеко не во всем этом разбираемся достаточно детально. Иными словами, попытаемся обратить на пользу дела не только свои профессиональные симпатии, но даже известную неосведомленность.

Впрочем, полное перечисление того, от чего нам придется отказаться во имя сравнительной ясности изложения и доступности основных выводов, заняло бы слишком много места: в дальнейшем по ходу нашего рассказа мы будем отмечать такие места умеренно горестными вздохами.

Конечно же, предлагаемая манера беседы на избранную нами тему — не единственно возможная, на что нам уже указывали весьма компетентные люди, читавшие книгу в рукописи. И все же, по нашему убеждению, придерживаясь ее, мы действуем в интересах читателя.

ОТ ОРГАНИЗМА К МОЛЕКУЛЕ?

Латинское выражение ab ovo означает, по утверждению любого словаря иностранных слов, «с самого начала» (иногда в скобках приводится и дословный перевод — «от яйца»). Именно так, ab ovo, и рекомендуется начинать изложение во всяком литературном произведении, где хоть в какой-то мере затрагиваются серьезные научные проблемы. В том, что проблемы, которые собираются обсуждать авторы этой книги, действительно серьезные, сомневаться не приходится: шутка сказать, читателю обещано ни более ни менее, как объяснение сущности жизни!

Однако начинать это объяснение можно по-разному. Можно, например, пойти по чрезвычайно благоприятному для популяризатора пути «исторической последовательности», то есть, попросту говоря, рассказать об истории биологии начиная с века эдак шестнадцатого (до нашей эры, разумеется).

Рассказать о великих ботаниках и зоологах прошлого, трудами которых все огромное растительное и животное царство уложилось в единую стройную классификацию и каждый организм оказался приписан к определенному классу, отряду, роду и так далее. Рас-

сказать о физиологах, исследовавших отдельные органы животных и растений, их реакцию на различные раздражители и взаимосвязь в организме. Подробно рассказать об открытии клетки — самой маленькой «живой» частички организма — и о ее устройстве: ядро, протоплазма и прочее.

Затем речь пошла бы о работах выдающихся биохимиков (это уже конец XIX — начало XX века), в которых было со всей очевидностью показано, что суть жизни состоит в непрерывной и очень хитроумно устроенной последовательности химических реакций, происходящих в клетке. И наконец, красочно был бы описан «взрыв» биологии, происшедший в последние десятилетия: появление молекулярной биологии, которая в основном занимается всего лишь двумя типами биологических молекул — белками и нуклеиновыми кислотами, ибо жизненные процессы «на молекулярном уровне» зависят главным образом именно от них.

Подобный «историзм» изложения удобен не только потому, что избавляет авторов от необходимости мучительно соображать, о каких вопросах следует упомянуть вначале, а какие оставить для более позднего рассмотрения (кстати, в том, что эта проблема не надумана, читателю придется убедиться очень скоро). Весьма привлекательной кажется также и возможность описания всяких любопытных исторических подробностей: от покроя камзолов и формы шляп биологов XVIII века до любимых сортов сигарет современных нобелевских лауреатов — молекулярных биологов, благо дотошные историки науки и репортеры крупнейших газет мира докапываются и до более мелких деталей жизни великих ученых. И — позволим себе пофантазировать — история открытия крупным немецким зоологом М. нового вида ракообразных будет куда более интересной, если учесть, что именно в это время его бедное сердце разрывалось от неразделённой любви к баронессе фон Н. ...

Более того, следуя приведенной схеме, можно не опасаться зловещего вопроса, который все еще иногда раздается на научных собраниях самого разного уровня: а с чего бы это биологам, которые испокон веков имели дело с организмами, заниматься изучением каких-то там молекул? К сожалению, опасения такого

рода никак нельзя назвать шуточными: еще пару лет назад, присутствуя на защите диссертации, посвященной теоретическому исследованию биологических молекул, диссертации, насквозь биологической, хоть и выполненной с помощью математических формул и электронно-вычислительной техники, авторы были свидетелями вопроса, заданного одним из членов ученого совета: почтенный профессор поинтересовался, какие



именно организмы имел диссертант в своем распоряжении для проведения работы...

И тем не менее мы скрепя сердце вынуждены отказаться от выгод, которые предоставляет нам «естественное» историческое течение повествования. Наша цель — разговор о молекулярной биологии, и в этом случае предпочтительнее вести речь не о пути, пройденном биологией от «организма к молекуле», а об исследованиях обратного направления — «от молекулы к организму». Мы попытаемся построить замкнутую схему «элементарных» жизненных явлений на основе описания строения, свойств и способа возникновения молекул белка — основы всех жизненных процессов.

Наш подход, конечно, не является оригинальным; достаточно вспомнить знаменитое определение Ф. Энгельса: *«Жизнь есть способ существования белковых тел»;* авторы обращают внимание на этот момент главным образом потому, что намерены в своем изложении очень значительно урезать в правах «нуклеиновую» часть молекулярной биологии, ограничиваясь тем ее минимумом, который необходим для иллюстрации роли нуклеиновых кислот как раз в обеспечении «существования белковых тел».

Впрочем, такое построение книги нам представляется вполне естественным, может быть, потому, что ее черновой вариант писался на бумажных отходах нашей профессиональной деятельности — распечатках ЭВМ, содержащих результаты расчетов строения различных элементов белковых молекул. Конечно же, далеко не всякий разговор о белках окажется разговором об основе жизни, но всякий разговор об основе жизни — это прежде всего разговор о белках, а мы собрались как раз побеседовать о жизни...

ВСЕ ЖЕ НАЧНЕМ С ДНК

Говорят, интеллигентная барышня середины прошлого века обычно получала свое образование в Институте благородных девиц. Прилежная выпускница, полностью усвоившая программу этого заведения, умела музицировать, танцевать и изъясняться на некоторые темы по-французски. С тех пор минули многие десятилетия. В наши дни любая барышня (авторы позволяют

себе перенести в современность этот несколько архаичный, но, несомненно, очень емкий термин) со средними претензиями на интеллигентность знает, что ДНК — носитель наследственной информации. Это ей известно не менее достоверно, чем, скажем, то, что $E=mc^2$.

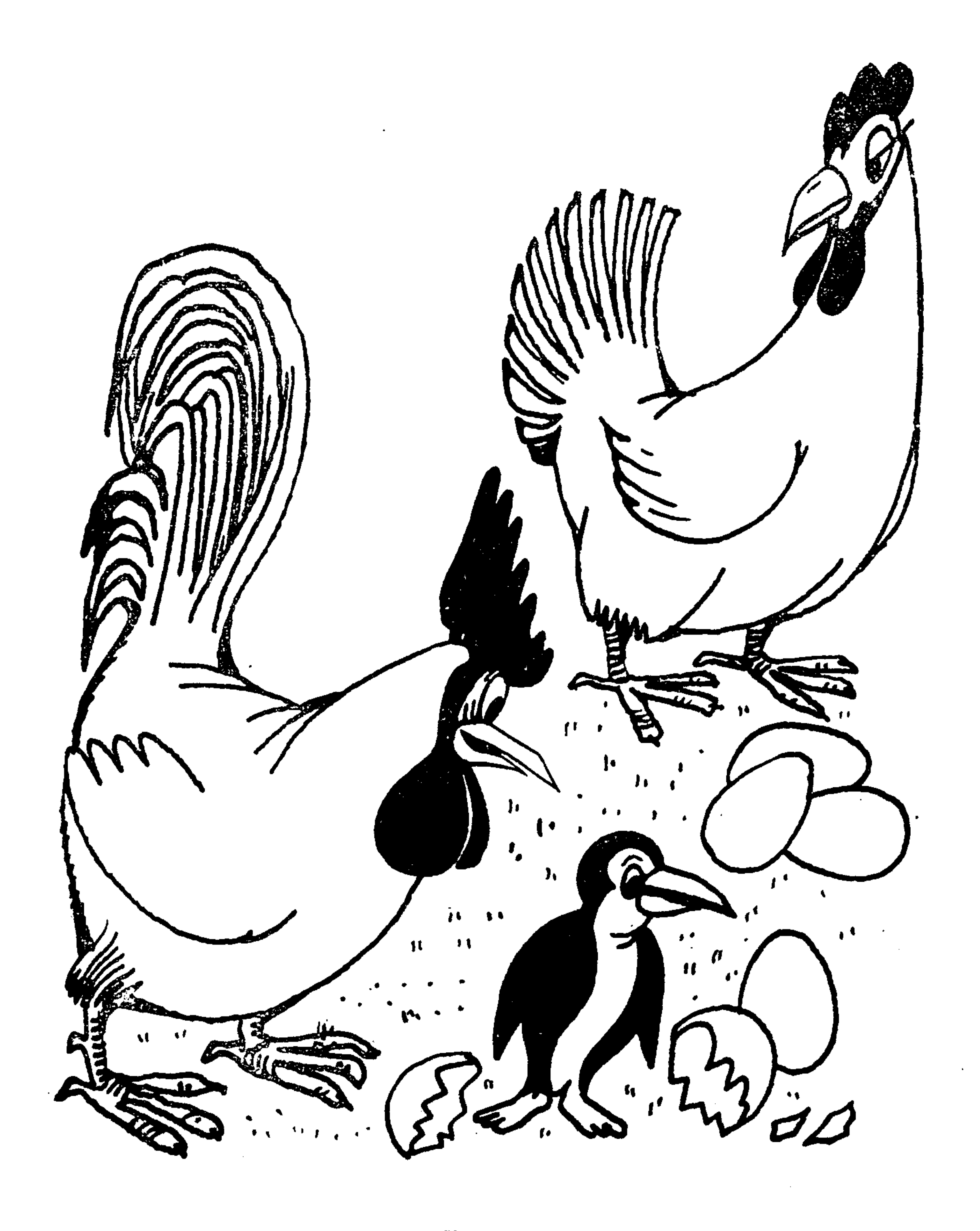
Разумеется, нам нечего возразить информированной барышне. Во-первых, потому, что дело обстоит именно так, во-вторых, потому, что двумя-тремя бестактными замечаниями легко нарушить ощущение ее интеллектуального комфорта, а это, согласитесь, поступок, совершенно недостойный галантных кавалеров. Лучше польстить сравнением ее удобного научного образования с наукой, изобретенной подрядчиком Модсли из рассказа американского писателя Р. Шекли «Планета по смете». Модсли, помнится, тоже отвечал на возмущенные вопросы заказчика планеты Земля — господа бога — о том, почему горы так высоки, а океанов так много, одним решительным утверждением: «Таковы законы природы». В большинстве случаев такого объяснения оказывается достаточно, однако рано или поздно находятся неуживчивые люди, которые начинают задавать бестактные вопросы.

Почему именно ДНК? Каким образом эта самая генетическая информация размещена в ДНК?

Заранее оговоримся: ответ на эти вопросы сложен и в полной мере еще неизвестен, но именно на пути поиска такого ответа и произошли удивительные события, приведшие в конечном счете к утверждению самого термина «молекулярная биология». Да и нетрудно понять, что без этого сам по себе тезис: «ДНК — вещество, содержащее наследственную информацию» — мало чем отличается от совсем уж общего принципа: «Существует материальный носитель наследственности», споры в отношении которого как будто бы утихли.

Итак, нас интересует ДНК. Объяснение начнем с самого простого: ДНК — это сокращенное название дезоксирибонуклеиновой кислоты. Будем считать, что понятие «кислота» не требует пояснений, «нуклеиновая» же означает «ядерная», содержащаяся в ядрах клеток (от латинского слова «нуклеус» — ядро). Смысл туманной приставки «дезоксирибо» выяснится впоследствии.

Молекулы этого химического соединения с чуточку хитроумным названием можно найти в каждой клет-



ке каждого организма. Впрочем, бывают и клетки, в которых ДНК как. будто нет, но, с другой стороны, бывает и внеядерная ДНК. Читателя, который при этих словах встрепенулся, чтобы схватить авторов за руку и указать на очевидную бессмыслицу — «внеядерная ядерная кислота», — просим выслушать коротенькое оправдание.

Когда какая-либо наука развивается особенно быст-

ро, например, как нынешняя молекулярная биология, новые термины возникают почти бесконтрольно, и тут уж не до здравого лингвистического смысла. Лучший пример тому — история с немецким словом Eiereiweiß, обозначающим «яичный белок». Все произошло крайне просто. Ei — по-немецки «яйцо», weiß — «белый», естественно назвать белок яйца Eiweiß. Затем, однако, этот термин стал использоваться в немецком да и в других языках для обозначения белков вообще как класса химических соединений. Тогда совершенно естественным и закономерным образом немецкий язык обогатился новым словом Eiereiweiß (что-то вроде «яичный белок яиц»).

Это отступление — вовсе не попытка еще раз подшутить над известными особенностями немецкого языка, тем более что всякому, кто за это возьмется, придется соревноваться с самим Марком Твеном. Чтобы окончательно избежать подозрений на этот счет, сошлемся на популярный русский термин из области физиологии (бог весть что он обозначает, но мы точно знаем, что он существует): «гипоксическая гипоксия».

Устройство молекулы ДНК сложно, а с точки зрения химика, даже хитроумно, но общие его принципы понять все же нетрудно. ДНК — полимер и, как всякий полимер, представляет собой цепочечную структуру довольно унылого вида. Цепь ДНК может быть линейной, реже — циклической, но никогда не бывает ветвящейся. Элементы основной цепи молекулы — остова — одинаковы для всех звеньев, так же как и отходящие от каждого звена отростки. А вот присоединенные к отросткам плоские молекулярные структуры могут быть четырех различных типов. Как раз благодаря им цепочка ДНК оказывается неоднородной. В каждом звене этой цепочки может, таким образом, находиться одно из четырех особых химических соединений — оснований, названия которых полезно запомнить: аденин, гуанин, цитозин, тимин, а химические формулы этих соединений знать пока необязательно. Стоит, пожалуй, лишь отметить, что в состав каждого из оснований входит фрагмент, удивительно близкий по структуре молекуле сахара, называемого «рибоза»; поскольку все отличие между ними заключено в том, что у рибозы на один атом кислорода больше, фрагмент на-

зывается «дезоксирибозой», то есть «рибозой без кислорода». Так что теперь слово «дезоксирибонуклеиновая» понятно полностью.

ЗАШИФРОВАННАЯ ИНСТРУКЦИЯ

Способ записи наследственной информации в молекулах ДНК в принципе оказывается довольно простым: ее характер определяется порядком чередования оснований в молекуле.

Это очень распространенный способ кодирования информации: ведь в конечном счете информация, содержащаяся в лежащей перед вами книге, тоже определяется порядком чередования букв в словах, составляющих ее текст. Только «текст», который организм передает по наследству из поколения в поколение, состоит из чудовищно длинных «слов» — молекул ДНК, и в слова эти входит лишь четыре буквы: А, Г, Ц и Т — по первым буквам названий четырех оснований, перечисленных выше (кстати, именно таким способом записи последовательности оснований ДНК пользуются в специальной литературе).

Другими словами, есть какая-то зародышевая клетка, в ней молекула ДНК (или несколько десятков, или несколько сотен молекул — словом, столько, сколько нужно, чтобы полностью описать генотип организма, — тот самый «текст», который только что был упомянут), и лишь от последовательности оснований каждой молекулы зависит, разовьется ли из этой клетки белый гриб-боровик, анаконда, корова, ласточка, креветка, медведь, даже динозавр, не говоря уже о «венце творенья» — о нас с вами. То есть наследственность любого человека может быть в принципе вполне точно и однозначно описана несколькими химическими формулами!

Не исключено даже, что какой-нибудь любитель подробных анкет уже прикидывает, как бы учредить графу «персональная генетическая формула» — ведь в ней содержались бы полные сведения о генотипе каждого человека! Пока, к счастью, это еще невозможно: определение последовательности оснований даже небольших фрагментов ДНК требует многих месяцев, а то и лет работы коллектива искуснейших химиков. Кроме того, в самой лаконичной записи для ответа на подобный

вопрос анкеты понадобились бы сотни таких книг, как эта. С другой стороны, методы химического анализа совершенствуются, и стоит только очень захотеть...

Может показаться, что мы сильно преувеличили объем «генетического личного дела». Но молекулярный вес ДНК в одной лишь клетке, например, кишечной палочке оценивается в 2—4 миллиарда. Это означает, что в словах-молекулах ДНК такой клетки насчиты-



вается 3—6 миллионов букв-оснований. А объем «текста» из ДНК для такого организма, как человек, составит уже около 2 миллиардов знаков — это приблизительно 145 томов формата Большой Советской Энциклопедии.

(Разумеется, можно потрясти воображение читателя и другими гигантскими цифрами. Подсчитать, например, сколько раз можно обмотать земной шар по экватору нитью, составленной из всех молекул ДНК в организме человека. Однако, вспомнив о том, что наши собратья по перу уже многократно обматывали земной шар — метрами выпущенной за год ткани, километрами стальной проволоки и даже железнодорожными составами с углем, причем неизменно по экватору, — мы решили дать ему отдохнуть. Он и без того славно поработал на ниве научно-популярной литературы.)

Каков же характер информации, закодированной в тексте из молекул ДНК? Увы, этот «жанр» нельзя назвать ни романом, ни драмой, ни даже научным трактатом. Генотип представляет собой скорее всего очень подробную инструкцию, необходимую организму для возведения самого себя. То, что эта инструкция оказывается чересчур уж объемистой, естественно объясняется чрезвычайной сложностью системы, которую мы называем организмом. Будь система попроще, скажем аэроплан начала века и майор кайзеровской армии, привыкший делать все точно по уставу, то, как это прекрасно показано в американском комедийном фильме «Воздушные приключения», достаточно тоненькой тетрадочки с инструкцией — и пунктуальный майор, ни разу в жизни не садившийся за штурвал, блестяще совершает опасный перелет.

Чем сложней система, тем толще инструкция. Инструкция для советских космонавтов, принимавших участие в совместном полете «Союз» — «Аполлон», насчитывала свыше тысячи страниц. А ведь в ней перечислены лишь правила поведения космонавтов в так называемых «штатных», то есть предусмотренных, ситуациях. Инструкция, охватывающая все возможные ситуации при космическом полете, получилась бы такой, что, пожалуй, после ее тщательного изучения космонавты не смогли бы участвовать в полете просто по причине достижения пенсионного возраста. Так что уж говорить о столь сложной системе, как организм!

Стоп! Вот теперь-то самое время остановиться, передохнуть, а заодно и покончить (желательно навсегда) с игривым тоном и всякими шуточками. Мы подошли к существу проблемы: мы знаем, что наследственная информация, формально говоря, записана в виде очень длинных слов на четырехбуквенном алфавите. Однако это всего лишь способ записи. И коль скоро мы употребляем слово «запись» — хоть оно и относится к форме, а не к существу дела, — надо бы подумать и о том, как происходит процесс чтения этой записи, процесс, конечным результатом которого оказывается создание того или иного организма.

Это, конечно, на первый взгляд звучит довольно странно. Вспомним, однако, что даже тушение пожара — тоже (хоть и не всегда) результат внимательного чтения противопожарной инструкции. Так что в принципе в таком способе чтения нет ничего удивительного. Вот еще одна, уже более близкая аналогия: существуют и прекрасно работают тысячи и тысячи станков с программным управлением. Изготовление детали на таком станке в известной мере также является результатом чтения ее шифра — условного набора дырок, пробитых на перфокарте или перфоленте. Эта аналогия, правда, страдает заметной даже невооруженному глазу однобокостью: она говорит лишь о результате чтения, но не о его механизме.

Итак, если ДНК — инструкция для возведения столь сложного устройства, как организм, вполне естественно задать такие вопросы: каким образом она выполняется, как копируется и передается из поколения в поколение? И, кроме того, кто ее составил?

Тем, что современной биологии известен, хотя бы в самых общих чертах, ответ на эти вопросы, мы обязаны главным образом целеустремленным и энергичным исследованиям, проведенным на протяжении двух последних десятилетий. Насколько огромен будет масштаб свершений этого нового периода «бури и натиска» в биологии, поначалу не удалось оценить не только культурной общественности, но и большинству самих биологов. Причины и последствия такого бурного развития событий крайне интересны сами по себе, но говорить о них лучше после того, когда мы хотя бы в



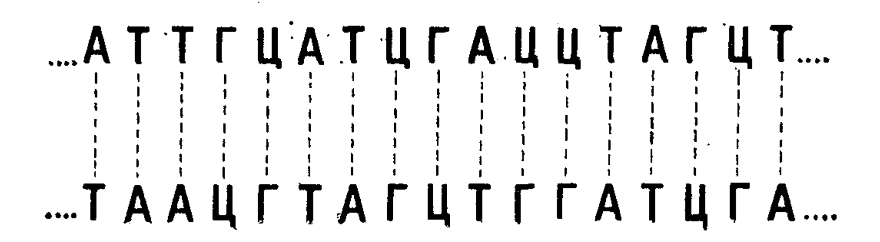
общих чертах познакомимся с самыми главными результатами.

Молекула ДНК в клетке находится в окружении очень сложных структур и весьма странных веществ. Содержимое клетки представляет собой, с химической точки зрения, смесь сотен разнообразнейших соединений. Большая их часть растворена в воде — основном по массе содержимом клетки.

Среди прочих веществ присутствуют в окружающем ДНК растворе и все четыре типа нуклеотидов — элементарных звеньев цепочки ДНК. Реагируя друг с другом, они могут образовывать пары, тройки и вообще — цепь ДНК любой длины. Так что, если нужно, например, снять копию с данной молекулы ДНК, то, по крайней мере, материал для этого есть (мы просим читателя временно воздержаться от бестактного вопроса: «Откуда он взялся?»). А вот вопрос о том, как клетка ухитряется копировать молекулы собственной ДНК...

ХОРЕОГРАФИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДНК

К счастью, принципиальная схема молекулярного механизма, придуманного природой для копирования ДНК, представляется сравнительно несложной (правда, при очень поверхностном подходе и после тщательных объяснений). Говоря предельно лаконично, дело обстоит так. Цепочки ДНК в клетке часто существуют в виде парных комплектов. Особенность этого комплекта заключается в том, что все основания обеих цепочек попарно связаны друг с другом, а самое главное — такие попарные сцепления подчинены строгой закономерности: аденин может находиться в паре только с тимином, а гуанин — с цитозином, так что сцепленная пара молекул ДНК выглядит примерно так:



и по построению напоминает вереницу пар участников хореографического ансамбля, исполняющих какой-либо старинный танец, скажем мазурку. Такая вереница в хорошем ансамбле подчинена примерно тем же закономерностям: белокурые красавицы танцуют в паре с брюнетами, а темноволосые — с блондинами.

Обе нити ДНК должны, таким образом, строго соответствовать друг другу; описанный выше способ соответствия принято называть комплементарностью.

Говорят, что две нити комплементарны, если последовательность одной из них получается из последовательности второй заменой аденина на тимин, гуанина — на цитозин, и наоборот. Нетрудно убедиться, что в паре нитей двойной спирали записан текст, соответствующий по длине только одной из них, ибо комплементарный текст определяется механически и новой информации нести уже не может.

Связи, с помощью которых пары оснований «дер-



жатся» друг за друга, довольно легко разорвать. Если это произойдет, нити ДНК начнут расходиться и к ним могут начать присоединяться отдельные нуклеотиды, причем попарные правила их присоединения будут те же: А — Т и Г — Ц.

Присоединяющиеся нуклеотиды будут сцепляться не только с половинками своей пары, но и друг с другом, образуя новую цепочку. И когда нити исходной пары разойдутся полностью, вместо одного парного комплекта в клетке окажется два, причем последовательности оснований образующих их молекул попарно будут строго одинаковыми.

Этот процесс называется репликацией. На первый взгляд он действительно кажется простым; во всяком случае, мало-мальски приличный балетмейстер без труда сможет осуществить постановку хореографической картинки «Репликация ДНК», пользуясь приведенным описанием и располагая достаточным количеством белокурых и темноволосых танцоров обоего пола (кстати, такому постановщику наверняка удалось бы избежать дежурного упрека критиков в недостаточной современности тематики балета).

Однако тут же начинают приходить в голову очередные бестактные вопросы. Ну, например: как удается парам А — Т и Г — Ц узнавать друг друга? Почему не бывает пар другого типа, скажем А — Ц? И так далее. Кое-какие объяснения по этому поводу читатель, возможно, получит впоследствии, пока же ему придется смириться с обтекаемым ответом в духе любезной нашему сердцу барышни: такова структура парных комплексов молекул ДНК.

ОТ ТЕКСТА К ТЕКСТУ

Известный шутник К. Чапек в своем романе «Война с саламандрами» пишет о том, как какая-то японская газета опубликовала о саламандрах сверхсенсационную статью... «в которой говорилось буквально следующее...». После двоеточия приведены два абзаца японских иероглифов.

Не в положении ли чапековского читателя оказались биологи? В конце концов права, права оказалась всезнающая барышня: ДНК действительно носитель на-

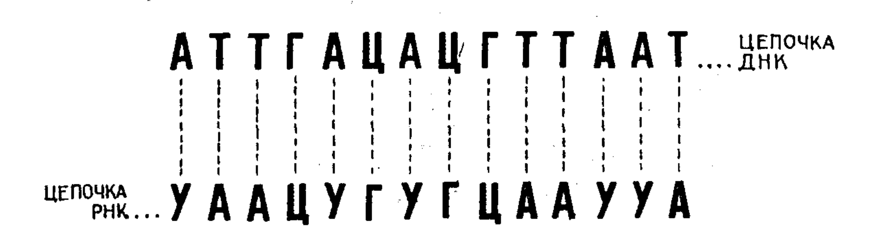
следственной информации, инструкция, определяющая все процессы жизнедеятельности. И каждая клетка может копировать эту инструкцию: парный комплект, репликация и тому подобное... Только прочесть-то по-прежнему ничего нельзя!

Но, во-первых, знать способ записи и способ копирования — не так уж мало. Во-вторых, очень скоро выяснилось, что способ копирования тесно связан со способом прочтения, по крайней мере с одним из его промежуточных этапов. Было установлено, что существуют два вида копирования. Один из них — уже рассмотренная репликация, когда происходит точное воспроизведение молекул самой ДНК, что совершенно необходимо в связи с процессами роста и размножения,— ведь каждая клетка организма должна иметь хотя бы один экземпляр точной инструкции.

Однако на самом деле в клетке их должно быть гораздо больше. Поэтому наряду с ДНК-овой (прилагательное, прочно вошедшее в устный жаргон молекулярных биологов) копией — основной, эталонной, подлежащей повторному копированию и, возможно, передаче дочерней клетке,— инструкция уже в самой клетке многократно переписывается в виде «рабочих инструкций» — молекул рибонуклеиновой кислоты, или РНК.

Нет нужды объяснять внимательному читателю принцип образования прилагательного «рибонуклеиновая» — в ее состав входит сахар рибоза. Таким образом, строение элементарного звена молекулы РНК отличается от ДНК только добавлением одного атома кислорода. Существует, правда, еще отличие: вместо одного из оснований, тимина, в структуру РНК включается весьма похожий на него урацил. Поэтому буквы в словах-молекулах РНК будут такими: А, Г, Ц и У.

Переписывание инструкции на язык РНК происходит так же, как и репликация ДНК, с учетом правил А — У и Г — Ц. Иными словами, переписывание ведется по схеме:



Все это несколько напоминает ситуацию с производством кинофильмов: на основе одного или нескольких тщательно оберегаемых негативов изготавливаются тысячи позитивных (то есть в известном смысле комплементарных — и здесь аналогия) рабочих лент.

Одна молекула ДНК может, таким образом, служить



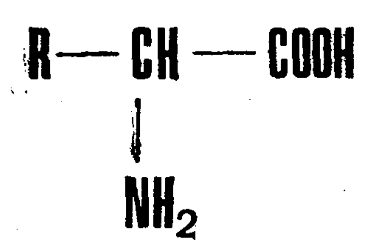
матрицей для синтеза любого количества молекул РНК с одинаковой последовательностью оснований. Они-то и доставляют наследственную информацию в самые отдаленные уголки клетки.

Процесс копирования последовательности ДНК в молекулах РНК принято называть транскрипцией. С принципиальной точки зрения он наименее интересен; если следовать сухой инженерной логике, кажется, что можно обойтись и без него. И в самом деле, есть вирусы, обходящиеся только одним видом нуклеиновых кислот — РНК.

Зато очень важен следующий этап преобразования наследственной информации: РНК — белок. Если в случае транскрипции речь идет о простом ее переписывании, то здесь более уместно было бы говорить о переводе.

И ДНК и РНК образованы четырьмя типами нуклеотидов, причем для обеих молекул их строение довольно схоже. Следующей же формой записи наследственной информации оказываются молекулы белка — полимера, цепочка которого образована двадцатью различными типами элементарных звеньев.

Молекула белка строится из аминокислот, химических соединений сравнительно простой структуры:



причем все различие между отдельными аминокислотами заключается в строении так называемого бокового радикала R.

Химические формулы аминокислот мы приводить не будем, а вот названия на всякий случай перечислим:

глицин	серин	аргинин	триптофан
аланин	треонин	лизин	аспарагин
валин	пролин	фенилаланин	аспарагиновая кислота
изолейцин	метионин	тирозин	глутамин
лейцин	цистеин	гистидин	глутаминовая кислота

Разумеется, запоминать их совершенно необязательно, достаточно просто запомнить место в книге, где при-

веден этот перечень: в дальнейшем, наткнувшись в тексте на одно из таких названий, вы, возможно, захотите убедиться, что речь идет именно об аминокислоте. (Кстати, разрешение не запоминать наизусть названия всех двадцати аминокислот — голубая мечта каждого студента, готовящегося к экзаменам по биохимии. Увы, мечта совершенно неосуществимая.) Каждая пара аминокислот соединяется друг с другом с выделением молекулы воды, и, таким образом, может образоваться цепочка произвольной длины

$$\begin{array}{ccccccccccc} & R_1 & & & R_2 & & & R_3 & & R_n & \\ & | & & & | & & & | & & | & \\ H_2N- & CH & -CO- & NH- & CH & -CO- & NH- & CH & -... & CH & -COOH \end{array}$$

Ее остов имеет регулярную структуру, в которой повторяется один и тот же элемент — так называемая пептидная группа, а привески — боковые радикалы — могут чередоваться в любом порядке. Элементарный фрагмент такой цепочки называется аминокислотным остатком (он выделен штриховой рамкой).

Легко заметить, что при описанном способе построения белковой молекулы на одном ее конце будет свободная аминогруппа — NH_2, на другом — карбоксигруппа — COOH. Это означает, что последовательность аминокислотных остатков в белке (так же, как и оснований в ДНК или РНК) направленная, то есть молекулы какой-либо пары аминокислот, например аланина и глицина, можно соединить друг с другом двумя различными способами, так, чтобы в одном из них остаток глицина участвовал в образовании пептидной связи своей аминогруппой, во втором — карбоксигруппой.

Попросим нескольких человек выстроиться в ряд по росту, взявшись за руки; два способа построения — убывание роста слева направо или справа налево — будут принципиально различными. Каждый участник такого построения будет держаться за руку более высокого соседа либо левой, либо правой рукой, и в зависимости от способа построения у самого высокого участника окажется свободной либо левая, либо правая рука. Для придания определенности можно потребовать, чтобы свободной у него оказалась, к примеру, именно

правая рука, а у самого низкорослого участника — левая.

Совершенно аналогично аминокислотные последовательности белков принято записывать в направлении от остатка, несущего группу NH_2 (называемого N — концевым остатком), к остатку, несущему карбоксигруппу COOH (C — концевому остатку).

Нуклеиновые кислоты и белки — полимеры принципиально разной структуры, и сам молекулярный механизм синтеза белковой молекулы на основе инструкции, содержащейся в молекуле РНК, не имеют ничего общего со сравнительно простыми схемами репликации и транскрипции. Он намного сложней, и тем больше чести для исследователей, благодаря которым ныне известны основные принципы его организации. Однако нас пока интересует не этот механизм, а вопрос чисто формального «перевода» РНК-овых последовательностей на язык молекул белка.

Разумеется, нет ничего принципиально невозможного в передаче последовательности символов двадцатибуквенного алфавита последовательностью символов четырехбуквенного алфавита. Вспомним хотя бы азбуку Морзе, с помощью которой набор точек и тире переводится в русский текст (а это вместе с цифрами и знаками препинания около 50 различных символов). Однако азбуку Морзе выдумали люди...

С того момента, как на основании многих тонких и остроумных экспериментов биологам стало ясно, что последовательность аминокислотных остатков в молекуле белка определяется нуклеотидной последовательностью РНК, вопрос о способе кодирования сделался самой злободневной проблемой и для экспериментаторов и для теоретиков. Мы снова воздержимся от исторических экскурсов, ограничившись перечислением фамилий основных героев эпопеи расшифровки генетического кода — американцев М. Ниренберга, С. Очоа и англичанина Ф. Крика. Обратимся лучше сразу к плодам их усилий.

С формальной точки зрения структура генетического кода сравнительно проста. Последовательность нуклеотидов в нити РНК при чтении мысленно подразделим на тройки оснований (именно мысленно, поскольку никаких структурных признаков такого подразделения нет). Тогда, как оказывается, каждой тройке может быть со-

поставлен один из двадцати аминокислотных остатков. Общее число всех возможных троек (их называют еще триплетами) — 64 (то есть 4×4×4), так что большинство остатков может кодироваться несколькими способами. Кроме того, есть два особых триплета, которыми обозначаются начало и конец аминокислотного «текста» — белковой молекулы.

Теперь, имея в своем распоряжении кодовую таблицу, можно с легкостью перевести текст РНК-овой последовательности на белковый язык. Более того, будь эта книга учебником, можете не сомневаться, что авторы предусмотрели бы несколько страниц такого перевода в разделе «Самостоятельные упражнения».

По поводу набора аминокислот, образующих белковую молекулу, необходимо сделать еще одно замечание. В различных организмах присутствуют в свободном виде, помимо двадцати перечисленных, еще несколько десятков других аминокислот, также имеющих структурную формулу H_2N—CHR—COOH. Многие из них играют очень важную роль в обмене веществ, но ни одна не вовлекается в синтез белка. Точнее, иногда такие аминокислоты встречаются в составе белковой молекулы, однако всегда оказывается, что при «считывании» последовательности белков с РНК в соответствующих положениях присутствуют «нормальные» остатки и лишь впоследствии, уже по завершении синтеза, их боковые радикалы модифицируются.

20 аминокислот, входящих в кодовый словарь, иногда называют «магическим набором». Это название отражает удивление биохимиков «докодового» периода, которые обнаруживали в составе белков лишь часть аминокислот, находящихся в организме в свободной форме. Установление структуры кода указывает, по крайней мере, происхождение именно такого положения вещей, хотя и не объясняет его внутренней целесообразности.

Авторы уже начали ощущать принятый ими темп галопа. Конечно, краткость — сестра таланта, однако излагать в такой вот конспективной форме сведения, составляющие основу и гордость современной молекулярной биологии, не только трудно, но даже и несколько неприятно. Так и тянет отвлечься на какую-нибудь интересную подробность, рассказать, как был осуществлен синтез полифенилаланина на полиурациле (согласно генетическому коду триплету УУУ соответствует остаток

фенилаланина), как экспериментальному открытию кода в 1964 году предшествовали темпераментные и очень цветистые дискуссии теоретиков, какими курьезными комментариями сопровождали сообщение об этом открытии некоторые журналы... Словом, массу интересного и даже пикантного материала приходится опускать, предварительно поставив на нем клеймо «для дальнейшего изложения необязателен». Как говорят опытные альпинисты, брать не то, что может пригодиться, а только то, без чего нельзя обойтись.

И все же — несколько замечаний на более общие темы.

Установление структуры генетического кода, несомненно, эпохальное событие для биологии. Очень часто его сравнивают с появлением теории Ч. Дарвина. И хотя по чисто научным критериям это сравнение вовсе не является преувеличением, совершенно неизмерима разница в масштабах и характере общественного резонанса, сопутствующего этим двум событиям. Появление «Происхождения видов» повлекло за собой пощечины, отлучения от церкви, тысячи карикатур во всех газетах мира, развеселые куплеты в кабаре, словом — яростный пафос сторонников и бешеную злобу противников, чем дало неиссякаемый повод для шуток людям равнодушным.

Сообщений об открытии генетического кода в газетах почти не было (а если и были, то в несколько строк под рубрикой типа «Интересно знать» или «В мире науки»). Говорить же о митингах, пощечинах, демонстрациях и проповедях вовсе уж не приходилось. Как видно, дело здесь не в том, что XIX век был куда эмоциональнее нашего. В научных кругах сам факт существования нуклеотидно-аминокислотного кода был очевиден задолго до его открытия; еще в конце 50-х годов вполне по-деловому обсуждался вопрос о том, каким образом в принципе может быть закодирована аминокислотная последовательность в последовательности нуклеотидов молекулы РНК, существуют ли «запятые» — элементы, разделяющие отдельные кодоны, и т. п. С другой же стороны — открытие генетического кода было событием сугубо академическим, в то время как теория Ч. Дарвина вторгалась в сферу мировоззренческую, затрагивая интересы очень многих людей. А в таких случаях, как известно, даже геометрическим аксиомам приходится туго.

Ну и, наконец, дело в легкой приученности широкой общественности к научным сенсациям. В самом деле, атомная электростанция, полет в космос, пересадка сердца, расшифровка генетического кода... Последнее звучит даже менее интересно, слишком специально, что ли...

Конечно же, открытие генетического кода не прошло совсем уж незамеченным в кругах публицистов, политиков и литераторов. Именно с момента этого события ведет свой счет времени многоголосая дискуссия о благах и опасностях направленного изменения наследственности. А так называемые писатели-фантасты в течение немногих лет, прошедших с момента открытия генетического кода, успели наводнить книжный рынок скучнейшими сочинениями о деятельности в XXI веке СКБ по проектированию суперменов...

СОВСЕМ КРАТКОЕ ОТСТУПЛЕНИЕ: ФЕРМЕНТЫ

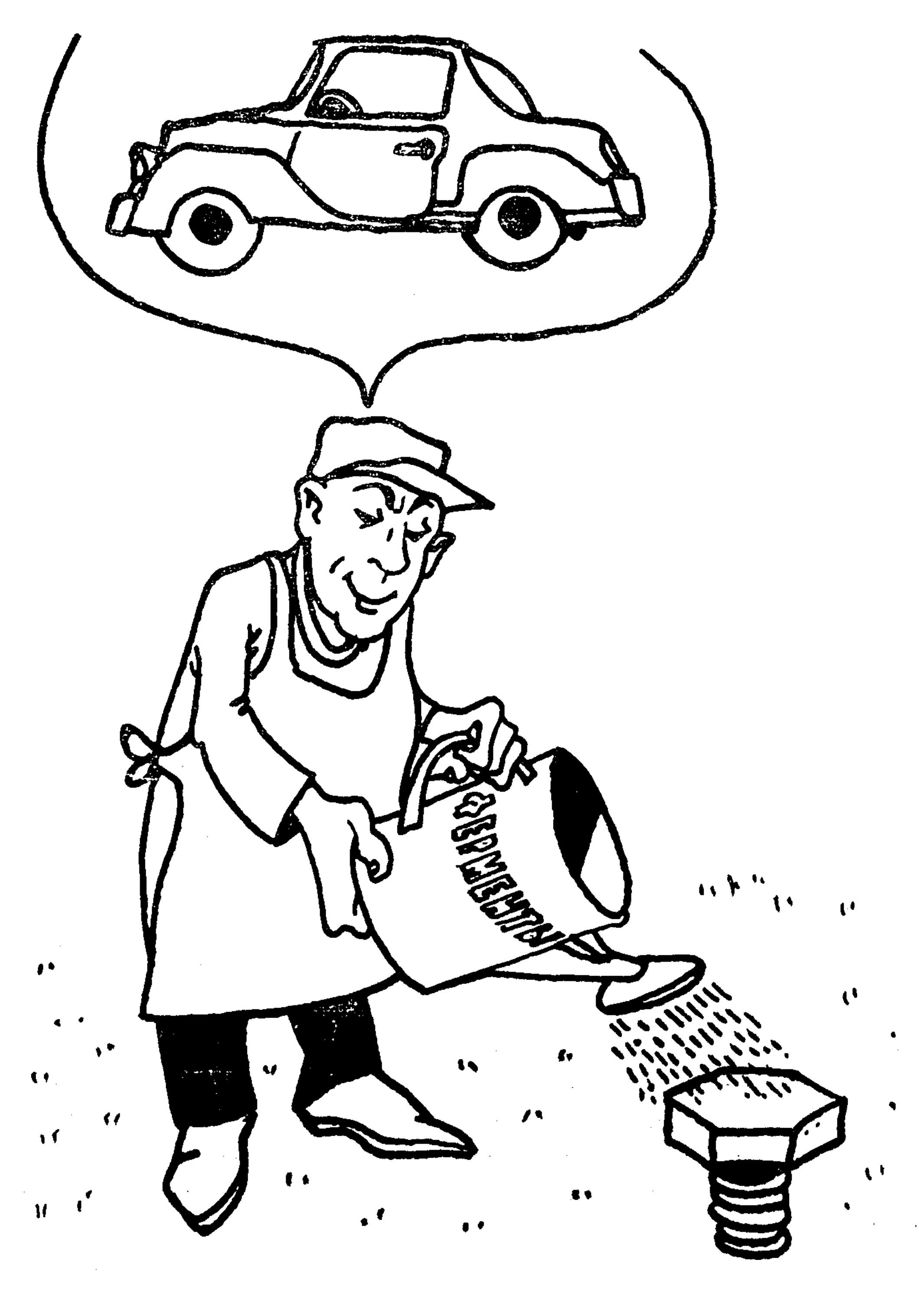
Будем считать, что нам уже кое-что известно о молекулярных механизмах, составляющих основу жизни (это может показаться слишком напыщенным, но ведь недаром схему «ДНК→РНК→белок» называют «центральной догмой» молекулярной биологии!). Теперь пора вернуться к вопросам читателей, которые мы демагогически определяли ранее как бестактные и до поры до времени оставили без ответа. К их числу относятся и такие: откуда в клетке берется материал для построения молекул нуклеиновых кислот и белков — нуклеотиды и аминокислоты? Как заставить нуклеотиды (и аминокислоты) соединиться в цепочку?

Путь к ответу на эти и многие другие вопросы лежит через пояснение, которое, казалось бы, не только ничего не поясняет, но еще более запутывает. Дело в том, что многие белки, синтезированные в клетке по только что рассмотренной схеме, являются ферментами — веществами, совсем уж удивительными. Они представляют собой... Впрочем, о том, что они собой представляют, мы еще будем говорить очень много, практически всю оставшуюся часть книги. А пока ограничимся упоминанием их важнейшего свойства — избирательно катализировать (это значит — «ускорять») химические реакции.

Это очень полезное свойство. Подумаем о том, что в

клетке содержится несколько сотен различных веществ, и почти каждое из них может как-то (иногда десятками или даже сотнями способов) реагировать с каждым из остальных: легко себе представить, какой хаос воцарится, если все эти реакции будут идти самопроизвольно!

По счастью, однако, скорость самопроизвольных реакций очень мала: в течение секунды в реакцию вовлекается обычно примерно лишь каждая десятимиллиард-



ная молекула определенного сорта (это для большей части находящихся в клетке веществ; есть, конечно, и более быстрые реакции). Лучший пример тому — мясные консервы, которые десятилетиями могут храниться без заметного изменения химического состава содержимого.

Совсем по-иному протекают химические реакции в присутствии ферментов (такие реакции называют ферментативными). Во-первых, каждый фермент исключительно разборчив: он помогает вступить лишь в строго определенную реакцию строго определенным веществам, иногда даже только одной-единственной паре. Во-вторых, неизмеримо возрастает скорость реакции: за одну секунду молекула фермента вовлекает в реакцию (соединяет, или разделяет, или осуществляет перестановку атомов) от нескольких тысяч до нескольких сотен тысяч пар молекул субстрата — так называют соединение, в отношении которого активен данный фермент.

Причем каждый фермент, как упоминалось, отличается в этом смысле изрядной привередливостью. Часто он «запрограммирован» на определенную реакцию столь жестко, что не приемлет малейших изменений структуры молекулы субстрата. Даже введение в структуру молекулы, состоящей, к примеру, из двух десятков атомов, одного-единственного добавочного атома и к тому же в положении, удаленном от участвующих в реакции атомов молекулы, чутко улавливается «специализированным» ферментом: он не катализирует реакцию с участием такого вещества.

С учетом столь замечательных свойств ферментов можно дать хотя бы в самых общих чертах объяснение способов реализации в клетке всех тех процессов, о которых шла речь выше. Например, располагая подходящим набором ферментов, можно через последовательность определенных химических реакций получить нуклеотиды: ну хотя бы из веществ, поступающих в клетку извне. Действительно, была бы под рукой совокупность необходимых химических элементов.

Нам, конечно, укажут, что для синтеза какой-либо молекулы необходимы не только определенные исходные вещества, а, вообще говоря, еще и источник энергии. Но чего не сделаешь, имея в руках ферменты! Ее всегда можно получить за счет какой-нибудь другой реакции (опять же катализируемой соответствующим фермен-

том), при которой происходит выделение энергии. Причем существует если не четыреста, то все же вполне достаточное число сравнительно честных способов ее передачи. (Стоит ли говорить, что происходит это только при участии ферментов!) Поэтому-то клетка и нуждается в питании — постоянном притоке веществ, способных при реакции с общедоступными соединениями (прежде всего кислородом) выделять энергию. Вот на что уходит значительная часть тех самых калорий, о которых нам твердят врачи, запрещая есть жирную свинину и макароны!

ПЕРЕД ТЕМ, КАК ПРИСТУПИТЬ К ДЕЛУ

Мы полагаем, что в этом месте естественное желание читателя захлопнуть книгу и никогда ее больше не открывать должно скачкообразно усилиться. В самом деле: объяснить присутствие в клетке четырех сложноватых, но вполне заурядных соединений тем, что в ней есть сотни веществ не просто необычных, но прямо-таки фантастических по своим свойствам! Не уважаемым ли авторам принадлежит известный рецепт поимки десяти львов: поймать двадцать и десять выпустить? Мало того, выходит, что молекулярные процессы и механизмы, приводящие в результате к появлению белковых молекул, зависят — да еще как зависят! — от деятельности самих белков (ибо, напомним, ферменты — это белки)?

Приходится оправдываться тем, что все, написанное на предыдущих страницах, — правда. И если нам пришлось заговорить о ферментах, то лишь потому, что мы твердо знаем: вся оставшаяся часть книги будет в основном посвящена как раз этим загадочным веществам.

И наконец, самое важное: на этом частном примере мы столкнулись с главной особенностью структуры биологии как науки — циклической взаимообусловленностью понятий. В физике, к примеру, почти все можно выстроить по цепочке: на основании знания свойств элементарных частиц объясняется структура атомных ядер, с помощью законов, определяющих взаимодействие ядер и электронов, описываются свойства атомов и молекул, которые, в свою очередь, могут послужить основой для объяснения процессов, происходящих в твердых телах, жидкостях и газах. Начало этой цепочки теряет-

ся в туманном мире элементарных частиц, конец — в тех областях астрофизики, где простейшим объектом служит галактика. Поэтому при изложении основных физических проблем можно быть строго последовательным, вводя необходимые понятия по мере усложнения объекта повествования, а не привлекать (с просьбой временно принять на веру) понятия, определение и полное истолкование которых станет возможным лишь в ходе дальнейшего изложения. Это не значит, что в книгах по физике такого не встречается, но в принципе этого всегда можно избежать.

Очевидно, однако, что на практике при таком последовательном изложении приходится начинать с какого-то уровня знаний свойств физических объектов, который предполагается уже известным. В самом деле, не начинать же, скажем, рассказ о гидродинамике со свойств элементарных частиц! Образно говоря, чтение книг по физике требует предварительного внесения иногда очень значительного вступительного взноса, но после этого автору можно быть строго последовательным.

И совершенно иная картина в биологии: чтобы объяснить строение, возникновение и функции нуклеиновых кислот, совершенно необходимо хотя бы что-нибудь знать о свойствах ферментов; наоборот, структура, а следовательно, и свойства ферментов могут быть объяснены лишь после того, как будет хоть что-нибудь известно о нуклеиновых кислотах. В таком виде эта проблема возникла перед авторами; конечно, можно выбрать в качестве узловых точек совершенно иные понятия, но мы беремся утверждать, что всякая попытка изложить замкнутую биологическую концепцию непременно столкнется с этой проблемой. (Это, разумеется, не относится к изложению избранных участков такого «цикла».)

Таким образом, знакомство с истинно биологическим сочинением невозвращаемого вступительного взноса не требует. Требуется лишь внести задаток, который честно будет возвращен в конце, причем в большинстве случаев — с процентами.

Но так или иначе, а до проблем, связанных с ферментами, мы бы все равно добрались — неважно, с какого именно процесса, происходящего в клетке, началось бы наше изложение. Хотя, разумеется, избранный нами путь не случаен, и то, что мы прошли (вернее, пронеслись) по пути ДНК — РНК — белок, поможет нам в

дальнейшем. Отныне мы будем почти всегда говорить о белковых молекулах: об их свойствах, структуре, функции. А их значение для жизненных процессов, по-видимому, уже понятно; во всяком случае, должно быть ясно, что переоценить это значение почти невозможно.

В самом деле, мы попытались проследить за процессом «чтения» закодированной в молекулах ДНК наследственной информации — инструкции, необходимой орга-



низму для самовоспроизведения. Познакомились с четырехбуквенным алфавитом языка, на котором написаны сотни томов этой инструкции. Узнали, как снимается копия инструкции и как она с помощью РНК переводится на более понятный организму язык аминокислот. Нам известен важнейший элемент механизма такого перевода — генетический код, словарик, ставящий в соответствие триплеты нуклеотидов и аминокислоты. Знаем теперь, что наследственная информация находит свое воплощение в молекулах белка. А раз так...

А раз так, резонно заметит скептический читатель, так ли уж много оснований для горячих восторгов по поводу блестящих достижений молекулярной биологии? Ибо в результате всех этих грандиозных свершений мы узнали всего лишь следующее: по неизвестным нам пока причинам текст инструкции организму переписывается с помощью особого хитроумного механизма с незнакомого нам языка, в котором есть всего четыре буквы, на язык, в котором есть двадцать букв. Короче говоря, мы оказались в положении Леграна, героя рассказа Э. По «Золотой жук», который с большим трудом расшифровал инструкцию поиска клада, составленную пиратами, и получил... бессвязный набор слов. Спасибо, хоть слова эти были на родном, английском, языке.

Как вы, несомненно, помните, Легран преодолел все трудности, прочел инструкцию и нашел клад. Сумеет ли современная молекулярная биология «прочесть» информацию, записанную на языке белковых молекул, ответит будущее. В любом случае поиски разгадки этой тайны (пусть и менее романтичной, чем тайны пиратов Карибского моря) уже начаты, и кое-что стало проясняться.

ГЛАВА 2. МОЛЕКУЛЯРНАЯ АРХИТЕКТУРА БЕЛКОВ

Не будем скрывать: покончив с первой главой, авторы (а возможно, и читатель) испытали некоторое облегчение. В конце концов цель ее заключалась лишь в том, чтобы дать читателю сведения, необходимые для понимания последующих глав, хотя, откровенно говоря, мы не сомневались, что большая часть этих фактов и без того уже ему известна. В нашем изложении, однако, первая глава имеет и иное назначение: выделить круг проблем молекулярной биологии, которые связаны только с передачей и преобразованием наследственной информации, полностью отвлекаясь от физических механизмов ее передачи. Разумеется, такой описательный подход к делу (вообще говоря, типичный для биологической литературы) не может удовлетворить истинно любознательного читателя, которому может показаться, что авторы ущемляют его интеллектуальные права, замалчивая самое интересное — колесики и винтики этих самых физических механизмов.

Спешим, однако, заверить: это не так; наоборот, в первой главе мы изо всех сил старались дать понять, что такой порядок изложения в известной степени вынужденный: центральной фигурой любого биохимического механизма являются белки. Но согласитесь, для того чтобы поговорить о них подробнее, необходимо было хотя бы вкратце рассмотреть схему их возникновения. Что же касается охраны интеллектуальных прав, то на этот счет существуют, как известно, различные мнения: несколько лет назад известный молодежный поэт кокетливо заявил на страницах прессы, что незнание устройства, например, телефона, не мешает ему, поэту, ощущать себя глубоко интеллектуальным человеком, в полной мере приобщенным к сокровищнице мировой культурной мысли...

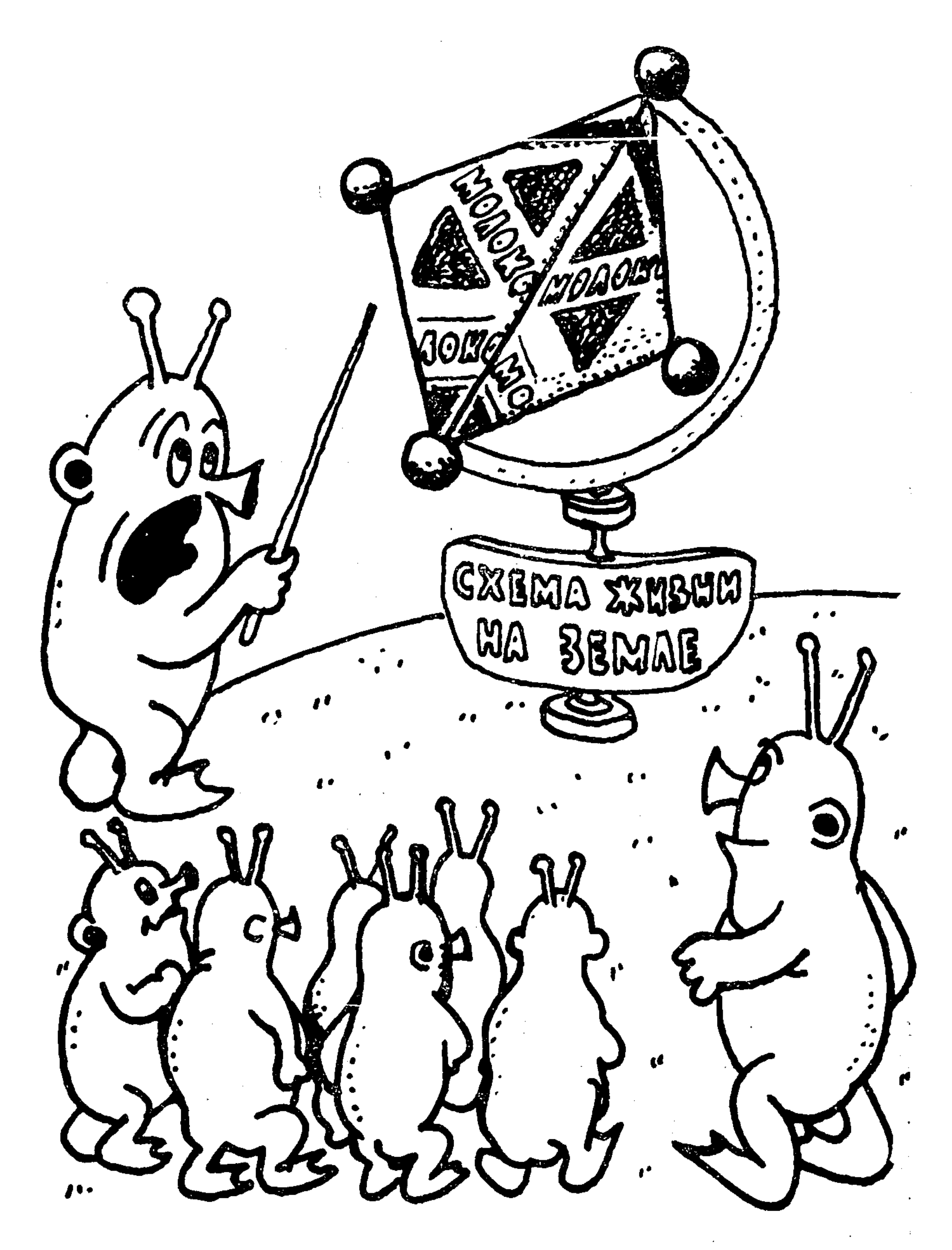
КАК ПОНИМАТЬ СЛОВО «СТРУКТУРА»

Итак, мы предусмотрительно позаботились о том, чтобы читателю было известно, что молекула белка представляет собой длинную цепочку, образованную звеньями двадцати типов, причем последовательность их чередования для каждого белка строго определена генетически. В принципе для наглядного представления структуры белковой молекулы теперь недостает еще только одного пояснения, относящегося уже к области стереохимии. Предметом интереса этой науки является взаимное пространственное расположение атомов в молекулах различной валентной структуры, а в том, что он отнюдь не праздный, мы будем еще неоднократно иметь возможность убедиться.

Приводимые на страницах школьных учебников химии структурные формулы различных соединений, например,

```
                 H
                 |
H—O—H,       H—C—H,       H—N—H
                 |            |
                 H            H
```

являются «двумерными»: они передают способ размещения валентных связей между отдельными атомами, но ничего (по крайней мере, прямо) не говорят об их взаимном пространственном расположении. Вот, например, молекула метана CH_4. По общему виду ее структурной формулы можно подумать, что это плоская молекула в форме квадрата, по вершинам которого расположены атомы водорода, а в центре — атом углерода. Однако на самом деле ее структура совершенно иная; ее лучше всего представить себе, вспомнив общеизвестные молочные пакеты. Такой пакет представляет собой пространственную фигуру, образованную четырьмя равносторонними треугольниками. Разместив на его вершинах атомы водорода и в центре — углерод, мы получим точную пространственную модель молекулы метана. А поскольку



фигура, форму которой имеет молочный пакет, называется тетраэдром, говорят, что в молекуле метана заместители (атомы водорода) вокруг четырехвалентного углерода расположены тетраэдрически.

Размещение атомов в молекуле метана имеет одну весьма интересную особенность. Если построить пространственную модель метана из толстой проволоки, точно соблюдая равенство длин всех валентных связей

С—Н и всех валентных углов Н—С—Н (четыре связи и шесть углов), то получившаяся конструкция, какой бы стороной ее ни поставить на стол, всегда будет выглядеть одинаково: три «нижние» в данный момент связи опираются на плоскость стола, а четвертая торчит точно вверх.

Такого рода конструкции, между прочим, издавна находили применение в военном деле. Если каждый конец заострить и снабдить зубчиком (наподобие рыболовного крючка), получится так называемый «чеснок» — по-видимому, одно из старейших военно-инженерных средств. Русские воины рассыпали их на пути движения конницы Батыя (хотя наверняка «чеснок» был известен и много столетий раньше), а во время второй мировой войны партизаны и диверсионные группы во многих странах использовали все тот же, нисколько внешне не изменившийся «чеснок» уже против автомобильного транспорта.

Впрочем, мы опять отвлеклись; завершая разговор о геометрических особенностях рассматриваемой фигуры, которую мы отныне можем называть пространственной моделью молекулы метана, укажем, что все заместители — атомы водорода — удалены друг от друга на максимально возможное расстояние: увеличение расстояния между любой парой заместителей возможно лишь за счет сближения их с другими заместителями.

Мы уделяем так много внимания пространственной структуре молекулы метана неспроста: тетраэдрическое размещение заместителей характерно не только для молекулы метана; именно таким образом они располагаются вокруг каждого атома углерода, несущего любые четыре заместителя (правда, в этом случае равенство длин валентных связей и валентных углов может в точности не соблюдаться, но это несущественно). А поскольку органическая химия есть химия соединений углерода, тетраэдр стал, по существу, визитной карточкой этой науки: его изображения встречаются на эмблемах многочисленных химических съездов, конференций и симпозиумов, на значках участников этих собраний и, конечно же, на страницах научных журналов (кстати, один из наиболее авторитетных международных журналов по органической химии так и называется — «Тетраэдрон»).

Совершенно иначе обстоит дело с трижды замещен-

ным атомом углерода (одна из связей — двойная). Здесь все четыре атома расположены в одной плоскости, так что углы между соседними валентными связями составляют около 120 градусов.

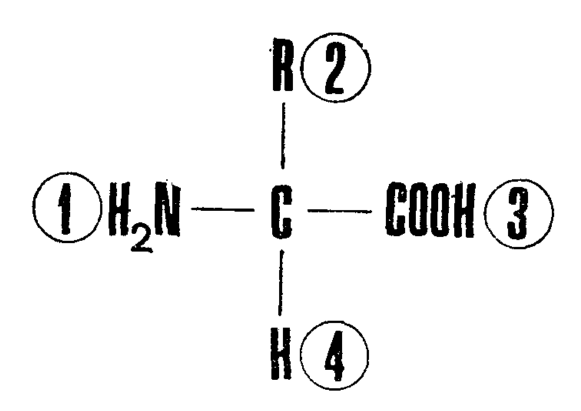
Аналогично заместители у атома кислорода располагаются всегда таким образом, что угол между парой валентных связей составляет около 100 градусов; то же самое относится к положению заместителей у атома серы и т. п. Эти закономерности справедливы для всех атомов данного типа, входящих в сколь угодно сложные структуры.

Иными словами, можно составить «стереохимический конструктор», содержащий набор всех атомов с присущими им типами расположения валентных связей, и с его помощью воспроизвести пространственную модель молекулы любого строения. Действительно, такие «конструкторы» есть, они называются молекулярными моделями, производятся во многих модификациях (часто в очень элегантном исполнении). С их помощью удается в принципе весьма наглядно представить пространственную структуру любой молекулы. Если при этом нас интересует общая форма молекулы, можно воспользоваться моделями, где все атомы представлены массивными шариками, радиус которых соответствует некоторой внешней границе «отталкивания» (об этом подробно — в следующей главе); если же мы хотим получить представление о характере пространственного расположения валентных связей, то пользуемся так называемыми «скелетными» моделями, на которых атомы обозначены символически.

Работа с такими моделями чрезвычайно проста; глядя на структурную формулу интересующего нас соединения и поочередно извлекая модели атомов из различных отделений ящика: «тетраэдрический углерод», «водород», «двузамещенный кислород», — их соединяют с помощью ножек — валентных связей. И вскоре, после несложного обучения, можно построить «трехмерную» модель белковой цепочки сколь угодно большой длины — хватило бы лишь деталей «стереохимического конструктора». Но, как бы мы ни старались, наша модель не будет похожа на «настоящую» белковую молекулу, если мы не обратим внимания на одно чрезвычайно важное и любопытное обстоятельство.

Нарисуем еще раз, несколько видоизменив, струк-

турную формулу основного звена белковой цепи — типичной аминокислоты:



Для удобства последующих рассуждений мы пронумеровали заместители у центрального атома углерода. Если мы теперь попытаемся аналогичным образом пронумеровать вершины уже знакомого нам молочного тетраэдра, окажется, что это можно сделать двумя различными способами. Поставим пакет на стол так, чтобы вверх была направлена, скажем, вершина № 4. Глядя на него сверху, мы увидим, что прочие вершины могут образовать последовательность 1, 2, 3 (то есть N, R, C) либо в направлении вращения часовой стрелки, либо в обратном.

Легко убедиться, что тетраэдры, пронумерованные двумя способами, являются зеркальным отражением друг друга: всякая последовательность обхода окружности в зеркале представляется измененной на обратную.

Таким образом, оказывается, что молекулы со структурной формулой приведенного выше типа могут существовать в виде двух так называемых пространственных изомеров — соединений, различающихся пространственным расположением заместителей. Эти изомеры называют зеркальными, или, чаще, стереоизомерами, а атом углерода, о заместителях которого идет речь, — асимметричным. Название это, однако, относится лишь к такому тетраэдрическому углероду, все заместители которого различны.

Если же хоть одна пара заместителей одинакова, различных стереоизомеров одного и того же соединения не получится. Наиболее близким нам примером является аминокислота глицин, в которой боковой радикал R представляет собой водород, — для «глицинового» тетраэдра можно найти положение (вверх торчит группа

СООН), при котором порядок обхода остальных заместителей (H, N, H) одинаков в обоих направлениях. Таким образом, глицин обладает лишь одним стереоизомером; все же остальные аминокислоты могут существовать в форме двух стереоизомеров, условно называемых «левыми» и «правыми» (или еще: аминокислотами L- и D-типа), причем никакими поворотами молекулярного тетраэдра нельзя перевести одну форму в другую, для этого придется разорвать валентные связи и поменять местами хотя бы одну пару заместителей углерода.

Наш стереоконструктор может с успехом быть использован как поточная линия по выпуску моделей аминокислот как L-, так и D-типа, но если мы захотим специализироваться на производстве лишь одной формы — скажем, L-аминокислот, нам придется резко повысить уровень квалификации и внимания стоящего у «поточной линии» персонала, иначе недолго и перепутать «ножки» асимметричного углерода и начать выпускать брак: смесь, состоящую наполовину из «левых», наполовину из «правых» стереоизомеров. Как раз такая смесь, называемая рацематом, и получается обычно при химических реакциях, приводящих к образованию веществ, содержащих асимметричный атом углерода. Тем более удивительно, что при синтезе молекулы белка в организме используются лишь L-аминокислоты, «правая» их разновидность не участвует в образовании белковой цепи. Ведь не стоит же, в самом деле, у «конвейера» синтеза белка разумное существо — контролер ОТК, — которое отбрасывает в сторону «правые» аминокислоты и подает на «конвейер» только «левые»!

(Кстати, природные аминокислоты не являются каким-то исключением среди веществ биологического происхождения, поскольку очень многие соединения, содержащие асимметричные атомы углерода — сахара́, органические кислоты, стероиды, — синтезируются живыми организмами в форме только одного стереоизомера. Последнее обстоятельство используется, в частности, при попытках обнаружить в метеоритах остатки веществ биологического происхождения. Для этого существуют очень чувствительные оптические методы, и, обнаружив с их помощью преобладание одного из двух стереоизомеров — неважно, какого именно вещества, — можно было бы утверждать, что мы напали на след жизнедеятельности инопланетян. Пока, впрочем, этого сделать не

удалось; точнее, несколько сообщений о положительных результатах такого анализа было, но все они впоследствии опровергались: как оказывалось, в образцы метеоритов попросту попадали заурядные земные микроорганизмы.)

До поры до времени авторы не намерены отвечать на вполне закономерный вопрос: как же все-таки происходит отбор стереоизомеров аминокислот при синтезе белков? Пока мы ограничимся лишь очередным намеком на то, что объяснение следует искать все там же: в удивительных свойствах ферментов, которые строжайшим образом контролируют любую химическую реакцию в организме, в том числе и синтез своих собственных молекул. И ключ к познанию этих свойств, информация, необходимая белку для выполнения его чрезвычайно важной биологической роли, заложена не в химическом составе молекулы белка (иначе не возникало бы проблемы неодинаковости L- и D-изомеров) и даже не в чередовании аминокислотных остатков, а в трехмерной, пространственной структуре белковой глобулы.

Переход от «обычной» структурной формулы к пространственной структуре молекулы белка — это не просто очередной этап биологического кодирования, передачи генетической информации. Это, помимо прочего, преобразование информации в принципиально иную форму — из «линейной» (чередование нуклеотидов в ДНК и РНК, аминокислотная последовательность белка) в «трехмерную».

Впрочем, пока мы совершенно не готовы к беседе на эту тему. Например, заметили ли читатели, что до сих пор мы избегали разговора о характере пространственного расположения заместителей у атома азота? Вообще говоря, в большинстве соединений трехвалентного азота заместители располагаются у основания пирамиды, в вершине которой расположен атом азота. Однако всякому человеку, мало-мальски знакомому с химией, известны коварство и непостоянство азота. То он, видите ли, двухвалентный, то пятивалентный, то почти полностью инертный, то агрессивный... В вопросах пространственной организации этот элемент также остается верен себе: иногда, как упоминалось, для него свойственно пирамидальное расположение заместителей, иногда — какое-то другое. А ведь атом азота входит в основную цепь белковой молекулы, и, чтобы иметь воз-

можность что-то сказать о ее пространственном строении, просто необходимо точно знать, какую же форму расположения заместителей соизволил азот выбрать в этом случае...

ЛАЙНУС ПОЛИНГ

Выше мы всюду говорили о способах расположения заместителей вокруг того или иного атома просто как об известном факте. Действительно, каждый из этих способов подтвержден экспериментальными методами, например, рентгеноструктурным анализом. Однако те же закономерности получаются и чисто расчетным путем на основе строгой квантовомеханической теории, то есть могут быть объяснены на основе самых общих физических законов.

Вот наконец проявилась (в первый, но далеко не в последний раз) проклятая особенность молекулярной биологии как «стыковой» научной дисциплины; для начала, как выясняется, необходим контакт с квантовой механикой. Случай, впрочем, не самый тяжелый, ибо на первый вопрос, поставленный молекулярной биологией, квантовая механика могла ответить с большой легкостью (просто потому, что ответ на него был ей во многом известен задолго до возникновения самой молекулярной биологии).

Конечно же, совершенно немыслимо пытаться излагать основы квантовомеханической теории строения молекул походя (а ведь на это толкает авторов неумолимая логика общего плана книги). Нам остается лишь скороговоркой повторить несколько самых общих ее положений.

Одна из наиболее заурядных особенностей квантовой механики состоит в том, что если на вопрос, где в атоме расположено его ядро, еще можно хотя бы приблизительно ответить: «В центре», то уж указать, в какой точке объема, занимаемого атомом, расположен некоторый электрон, невозможно никаким образом. Он, как известный дух из поэмы великого персидского поэта Фирдоуси, в каждый момент времени находится «здесь и не здесь».

Каждый атом состоит, таким образом, из положительно заряженного ядра и отрицательных электронных

«облаков» вокруг него. Кстати, во многих научных дисциплинах, основанных на квантовой механике, термин «электронные облака» пишется без всяких кавычек.

Форма «облака» вокруг ядра не обязательно похожа на шар; напротив, в большинстве случаев протяженность «облака» в различных пространственных направлениях резко неодинакова. Именно с этим и связан факт различной пространственной ориентации валентных связей вокруг того или иного атома, входящего в состав молекулы. Дело в том, что образование валентных связей между атомами очень часто (хоть и не всегда) происходит так: электронные облака двух разных ядер сливаются в одно, охватывающее оба ядра.

Но вот наконец валентная связь оказывается сформированной: ядра атомов устанавливаются на некоем фиксированном расстоянии друг от друга. Расстояние это обычно очень невелико и в зависимости от типа валентной связи колеблется от 1 до 2 ангстремов — стомиллионных долей сантиметра. Длины связей между ядрами данного типа могут в принципе меняться от молекулы к молекуле, но, как правило, незначительно: не более чем на несколько сотых ангстрема.

Объяснить процесс образования валентной связи без квантовой механики совершенно невозможно: чего стоит одно лишь перекрывание электронных облаков, которые, будучи заряжены одноименно, как будто должны отталкиваться! Но, с другой стороны, любая химическая реакция, в сущности, есть не что иное, как разрыв одних валентных связей и образование новых.

Стало быть, все грандиозное здание химии, построенное трудом десятков поколений ученых, начиная от длинноволосых и бородатых алхимиков в черных, усеянных звездами колпаках и кончая длинноволосыми и бородатыми аспирантами середины 70-х годов нашего века, стояло бы без квантовой механики на курьих теоретических ножках? И нынешнее основание этого здания — квантовая химия — сохранило слово «химия» в названии только как дань традиции? Может быть, и нет вовсе никакой теоретической химии, даже квантовой, а есть квантовомеханическая (читай — физическая) теория образования и распада молекул?

Много подобных провокационных вопросов может задать проницательный читатель, особенно если он свя-

зан с химией по роду своей деятельности... Мы уклоняемся от более детального разговора на эту тему, но если у читателя появится все же желание самостоятельно разобраться в основах квантовомеханической теории строения молекул, почти наверняка ему придется начать свое образование с проработки классического труда «Природа химической связи», первое издание которого появилось еще в 1940 году. Его автором является аме-



риканский ученый Л. Полинг — один из творцов современной квантовой химии.

Можно считать, что научному направлению, которое впоследствии стало называться молекулярной биологией, сильно повезло: самый ранний этап исследования пространственной структуры белковых молекул возглавил именно Л. Полинг. В самом деле, кому же, как не ему, автору целого ряда сложных и изощренных теорий, было взяться за объяснение валентного строения «нетипического» атома азота из остова белковой цепи и весьма вскоре получить это объяснение. Л. Полинг показал, что азот, входящий в состав пептидной группы — а это, как мы помним, элементарный фрагмент остова белковой цепи, — образует с атомом углерода соседнего остатка очень странную валентную связь: не одинарную, не двойную, но как бы промежуточную. А отсюда — очень важное следствие: плоскостное расположение заместителей у атома азота пептидной группы — повторяющегося элемента белковой цепи. Тем самым все атомы пептидной группы лежат в одной плоскости, причем Л. Полинг показал также, что атомы О и Н находятся по разные стороны от связи С—N. Наконец он сам подтвердил такое строение пептидной связи экспериментально, с помощью рентгеноструктурного анализа, и указал точные размеры длин отдельных связей и значения валентных углов.

Тем самым был сделан первый шаг в исследовании пространственного строения белковой молекулы. Конечно, далеко не семимильный, но совершенно необходимый. А кроме того, сделан он был человеком, вовсе не намеревавшимся ограничиваться одним шагом.

Л. Полинг, будучи большим знатоком физики полимеров, понимал, что, по крайней мере, часть общей длины белковой цепи по аналогии с остальными полимерами должна стремиться приобрести периодическую, спиральную структуру. И следующей своей задачей он поставил выяснение вопроса о том, какова же должна быть эта структура.

Деятельность Л. Полинга на этом поприще положила начало довольно длительному периоду спиралемании в молекулярно-биологических исследованиях. Л. Полинг совместно со своими сотрудниками предложил для начала более десятка спиральных структур, правдоподобных с точки зрения самых общих стереохимических

критериев. Бывало, что 80 процентов объема одного номера «Докладов» Американской академии наук (редактор Л. Полинг) занимали его статьи о новых типах спиралей. «Охота за спиралями» перекинулась на другие исследовательские центры, и одним из побочных эффектов этого явления оказалось, как знают читатели книги «Двойная спираль», замечательное открытие Дж. Уотсона и Ф. Крика.

Тем временем Л. Полинг принялся критически пересматривать предложенные им структуры с учетом новейших рентгенограмм — до того, впрочем, неоднозначных, что получить на их основе какую-либо полезную информацию было почти невозможно. Почти, но ведь за дело взялся сам Л. Полинг!

Окончательный его вывод был таков: полипептидные цепи могут образовывать два вида периодических структур. Первая, названная α-спиралью, представляет собой как бы цилиндрическое образование, основу которого составляет главная валентная цепь полипептида, а боковые радикалы торчат наружу; это одноцепочная структура, которая стабилизируется за счет возникновения между остатками, удаленными друг от друга на три звена, водородных связей (мы вынуждены несколько преждевременно упомянуть этот вид межатомных взаимодействий; более подробно они рассматриваются в следующей главе).

Совсем иное строение имеет вторая периодическая форма — так называемая β- или слоисто-складчатая структура. Здесь стабилизация происходит за счет образования водородных связей между двумя цепями противоположного направления, причем возможно в принципе сколь угодно расширить такой слой, «подстраивая» в ряд дополнительные цепочки. Для построения β-структуры из одноцепочечной молекулы необходимо образование шпильковидного изгиба цепи.

Одновременно Л. Полинг подчеркивал, что регулярную пространственную структуру имеет лишь часть полипептидной цепи, образующей белковую молекулу, причем во многих случаях — лишь незначительная ее часть. Можно сказать, таким образом, что им была установлена структура одного универсального типового элемента — пептидной группы — и двух факультативных: α-спирали и β-структуры. Впоследствии это было

отмечено Нобелевской премией. Вторую Нобелевскую премию — премию мира — выдающийся американский ученый получил в 1962 году за свою общественную деятельность. По сей день Л. Полинг является активным участником всемирного движения в защиту мира; в знак признания заслуг в 1974 году ему была присуждена международная Ленинская премия мира. Возвращаясь к научной деятельности Л. Полинга, нельзя не упомянуть его пионерские работы по исследованию молекулярной природы генетических заболеваний (об этом тоже попозже), решение ряда фундаментальных вопросов теории химического строения, причем различные специалисты наверняка указали бы нам еще добрый десяток не менее важных результатов. И остается только удивляться обилию столь значительных вех на творческом пути одного-единственного человека — Л. Полинга.

ПО-ПРЕЖНЕМУ КОДИРУЕМ

Будем считать, что нам теперь известны самые общие принципы пространственного строения элементарных молекулярных фрагментов белковой цепи. И тем не менее мы все еще находимся в самом начале пути перехода от представления о белковой молекуле как о формальной последовательности символов — аминокислот (привитом читателю еще в первой главе) — к представлению о ней как о реальном физическом объекте, обладающем пространственной структурой.

Ну что ж, воспользуемся еще раз уже знакомым нам «стереоконструктором» и соберем из него «трехмерную» модель какой-нибудь молекулы — для начала необязательно белковой. Выберем из ящика с «деталями» нужные нам атомы, соединим их стерженьками — «валентными связями» и... обнаружим, что установить пространственную структуру молекулы было бы очень просто, если бы в дело не вмешивалось одно обстоятельство: вокруг любой одинарной связи возможно вращение. Одна часть молекулы может поворачиваться относительно другой.

Для очень многих молекул это означает, по существу, отсутствие фиксированной молекулярной структуры. Такие молекулы представляют собой более или ме-

нее сложный шарнир, допускающий сближение или удаление отдельных пар атомов в зависимости от углов поворота вокруг некоторых одинарных связей. Эти углы принято называть углами внутреннего вращения, а структуры, соответствующие различным наборам углов внутреннего вращения,—различными КОНФОРМАЦИЯМИ молекулы. Мы выделили это слово по двум причинам. Во-первых, оно символизирует собой целую эпоху многих современных отраслей знаний: физики полимеров, химии и, конечно же, молекулярной биологии; во-вторых, впредь мы будем использовать его так часто, что нам захотелось как-то отметить первое появление этого слова на страницах книги.

Растягивая или сжимая резинку, мы изменяем конформации молекул каучука и чувствуем при этом их противодействие. Гибкость, пластичность других бытовых полимеров, хотя бы полиэтилена, — это также следствие способности их молекул легко изменять конформацию, приспосабливаясь практически к любой форме. Прозрачный яичный белок на горячей сковородке становится белым — изменилась конформация... Нет, нет, позвольте, ведь мы как раз и хотим повести разговор о конформациях белковых молекул, так что с этим примером пока следует подождать. Давайте лучше излагать все по порядку.

Итак, зная пространственное устройство каждого из 20 типов элементарных звеньев белковой цепи, мы можем попытаться построить с помощью «стереоконструктора» модель целой молекулы белка, представляющую собой чрезвычайно длинную шарнирную систему, в сотнях или даже тысячах мест допускающую вращение одной части молекулы относительно другой. Очевидно, подобно молекулам всех полимеров, такая молекула должна обладать гибкостью и способностью принимать самые разнообразные пространственные структуры (не откажем себе в удовольствии повторить еще раз — КОНФОРМАЦИИ!) от полностью вытянутой до скатанной в клубок. Причем, помимо внутренних вращений в главной валентной цепи — остове, возможны еще вращения боковых радикалов.

Несомненно, что белковая молекула даже в чисто механической трактовке — объект очень сложный, и, глядя на ее модель (правильнее было бы сказать — карикатуру), невозможно просто умозрительно предска-



зать какие-нибудь особенности пространственной подвижности молекулы. С другой стороны, все подробности геометрического строения элементарного звена, характерные для цепочки белка, принципиально не выделяют ее в ряду прочих полимеров. В смысле гибкости и пространственной подвижности цепочки других полимеров тоже заметно ничем от нее не отличаются, и все же ни один из них не обладает теми замечательными свойствами, которые присущи белкам.

Объяснить это можно только одним способом. Цепи

синтетических полимеров состоят либо из звеньев одного типа

А А А А...
Б Б Б Б...

и т. д.,

либо из регулярных комбинаций разных звеньев

А Б А Б А Б А Б...,

либо, наконец, из случайно чередующихся звеньев различных типов

А Б Б А А А Б Б А Б...

В каждой молекуле белка определенного сорта, как мы знаем, чередование различных звеньев-аминокислот строго упорядоченное. Однако никакой регулярности, периодичности в чередовании различных остатков, если угодно, «правильности» их расположения, в белках не наблюдается.

Поиски такого рода закономерностей проводились хитроумнейшими методами математической статистики и не дали никаких результатов.

Кстати, совершенно аналогичное разочарование постигло в сравнительно недавнее время литературоведов (вот и еще один стык наук!): все те же хитроумные математические методы потерпели полное фиаско в попытках установить сколько-нибудь существенные закономерности расстановки отдельных букв в произведениях великих писателей.

Чтобы окончательно покончить с проблемой регулярности белковых последовательностей, оговоримся, что все сказанное не относится к белкам, выполняющим в организме чисто механические функции, например, тем, которые составляют основу сухожилий (коллаген) или волос (кератин). В этих белках существует четко выраженная регулярность аминокислотной последовательности, что имеет большое значение в связи с их механическими свойствами.

В особой упорядоченности аминокислотных остатков белковой цепи скрыт ключ к пониманию свойств белка. Подтверждением тому могут служить синтетические полипептиды — соединения, имеющие тот же тип мономерных звеньев, что и белковые молекулы, но с монотонным или случайным их чередованием. По всем своим свойствам они являются самыми заурядными полимерами. Поскольку каждый белок, обладающий каким-то

экстраординарным свойством (а других белков просто не бывает), выполняет в организме определенную функцию, его присутствие в организме должно быть «предусмотрено» тем, что в последовательности нуклеотидов зашифрована (и мы теперь знаем, как именно) его аминокислотная последовательность. Точнее говоря, в последовательности нуклеотидов ДНК закодирована последовательность РНК, в последовательности РНК — аминокислотная последовательность белка, в последовательности белка... (невольно вспоминается философская фраза Дерсу Узала, охотившегося на медведя, занятого рыбной ловлей: «Чего-чего рыба кушай, медведь рыба кушай, мы хотим медведь кушай...»). В самом деле, что же (в свою очередь) кодирует аминокислотная последовательность?

Вкратце ответить на вопрос о том, что закодировано в аминокислотной последовательности белковой молекулы, мы уже попытались: пространственная структура, способ пространственного «сворачивания» полипептидной цепи. Однако это, вообще говоря, справедливо для любого полимера. Но вот еще об одном — и самом важном — отличии белков от прочих полимеров речи пока не было: каждая молекула белка данного типа имеет одну и ту же, строго определенную пространственную структуру. Структура эта очень сложной и «неправильной» формы, то есть речь здесь идет вовсе не об одной из рассмотренных выше периодических структур, которые характерны лишь для некоторых фрагментов белковой цепи.

Кстати говоря, теперь следует обратить внимание на то, что выражение «структура белковой молекулы» звучит достаточно неопределенно. В самом деле, имеем ли мы в виду ее аминокислотную последовательность или пространственное строение? Поэтому в специальной литературе для краткости принята следующая терминология. Если мы имеем в виду порядок чередования аминокислотных остатков в белковой молекуле, мы говорим о первичной ее структуре. Под вторичной структурой подразумеваются α-спираль и β-структура — типы периодических структур; поэтому понятие «вторичная структура» может относиться лишь к регулярным фрагментам молекулы белка, но не к молекуле в целом. Наконец, третичная структура молекулы — это ее пространственное строение.

Необходимо при этом еще раз подчеркнуть, что свойство существования в виде единственной, причем непериодической структуры присуще не полипептидам вообще, а только белкам. Вот, оказывается, в чем смысл неслучайности, строгой заданности чередования боковых привесков у регулярного полимерного остова. Вот схема очередного этапа биологического кодирования, о котором один из виднейших его исследователей, американский биохимик К. Анфинсен, выразился следующим образом: «Язык боковых цепей, на котором написана пространственная структура белковой молекулы».

«О господи, еще одна табличка! — вздохнет в этом месте читатель. — Ну, давайте — аланин — «поворот цепи влево», тирозин—«поворот вправо», или как там у вас?»

Ошибка, дорогой читатель, ошибка. Не будет таблички, да и быть не может. Просто потому, что способ такого кодирования на сегодняшний день никому не известен. Нет ни одного человека, который сумел бы, глядя на аминокислотную последовательность белка, нарисовать его пространственную структуру.

Впрочем, не может быть таблички и по другим причинам. Сколь ни мало нам известно о способе кодирования пространственной структуры белковой молекулы ее аминокислотной последовательностью, тем не менее одно можно утверждать вполне определенно: примитивным словарем «слов», состоящих из немногих знаков, здесь не обойтись. Если рациональный словарь такого рода и существует, его «слова» должны содержать до десятка знаков, а при двадцатибуквенном алфавите это порождает огромное разнообразие комбинаций, массу возможных оттенков тех еще не вполне понятных элементов, которыми мы намерены описывать сложную и неправильную пространственную структуру белковой молекулы.

Вспоминается известный случай, имевший место во время первой мировой войны. Для исключения возможности подслушивания телефонных разговоров в американской армии использовались в качестве телефонистов индейцы одного очень малочисленного племени, причем все переговоры они вели на своем родном языке. И уж, конечно, не зная этого языка (а за пределами США он был практически неизвестен), расшифровать такие сообщения было намного труднее, чем, скажем, криптограммы, написанные самым сложным цифровым кодом,

но на известном языке. А если вернуться к проблеме выяснения способа кодирования третичной структуры белков, то не подлежит сомнению, что в этом случае гораздо более близкой аналогией будет расшифровка сообщения, переданного на незнакомом языке...

Для нас с вами это означает окончание победного марша по глади хорошо изученного и окончательно установленного и вступление в сумрачную чащу гипотетического и ненадежного. Именно к этому, сказать по правде, и стремились лукавые авторы, а вся предыдущая часть книги — это своего рода введение в существо задач, на которых, образно говоря, пробуксовывает ныне могучий сверхвездеход современной молекулярной биологии.

«ТЕПЕРЬ ВСЯ СИЛА В ГЕМОГЛОБИНЕ»

Возможно, мы несколько сгустили краски: нельзя, конечно, сказать, что о способе предопределения пространственной структуры белковой молекулы ее аминокислотной последовательностью не известно вовсе уж ничего.

Прежде всего пространственное строение молекул более двух десятков белков установлено чисто экспериментальными средствами — методами рентгеноструктурного анализа. С помощью этих методов удается установить точное пространственное расположение всех атомов молекулы в кристаллической структуре. Слово «удается» очень точно передает ситуацию, если речь идет о рентгеноструктурном анализе белков. Около трех десятков лет лучшие специалисты-рентгеноструктурщики всего мира бились над этой проблемой. Первые попытки рентгенографического анализа строения белка были предприняты при активном участии знаменитого английского кристаллографа Дж. Бернала; как мы уже знаем, именно рентгеноструктурными методами было подтверждено строение полинговских α-спирали и β-структуры. Однако еще долгое время (хотя как знать? Восемь или девять лет — так ли уж это долго?) полная расшифровка третичной структуры белковой молекулы средствами рентгенографии была невозможной. И лишь в 1959 — 1960 годах это впервые удалось англичанам М. Перутцу и Дж. Кендрью. Первенцем оказалась молекула миоглобина — белка, запасающего кислород в тканях мышц.

И сразу же вслед за ней М. Перутц и Дж. Кендрью установили структуру молекулы гемоглобина, известного красного вещества крови.

Вот и еще один большой триумф молекулярной биологии. Шутка ли: стало известно строение важнейших в физиологическом плане веществ организма, а главное — стало возможным установление пространственного строения белков вообще!

На пятом Международном биохимическом конгрессе, состоявшемся в Москве в 1961 году, одновременно проходили заседания многих тематических симпозиумов; каждому из них был отведен отдельный — и вовсе не маленький — зал. И надо было видеть отчаяние организаторов конгресса, когда почти все делегаты, покинув заседания «своих» симпозиумов, ринулись на доклад М. Перутца!

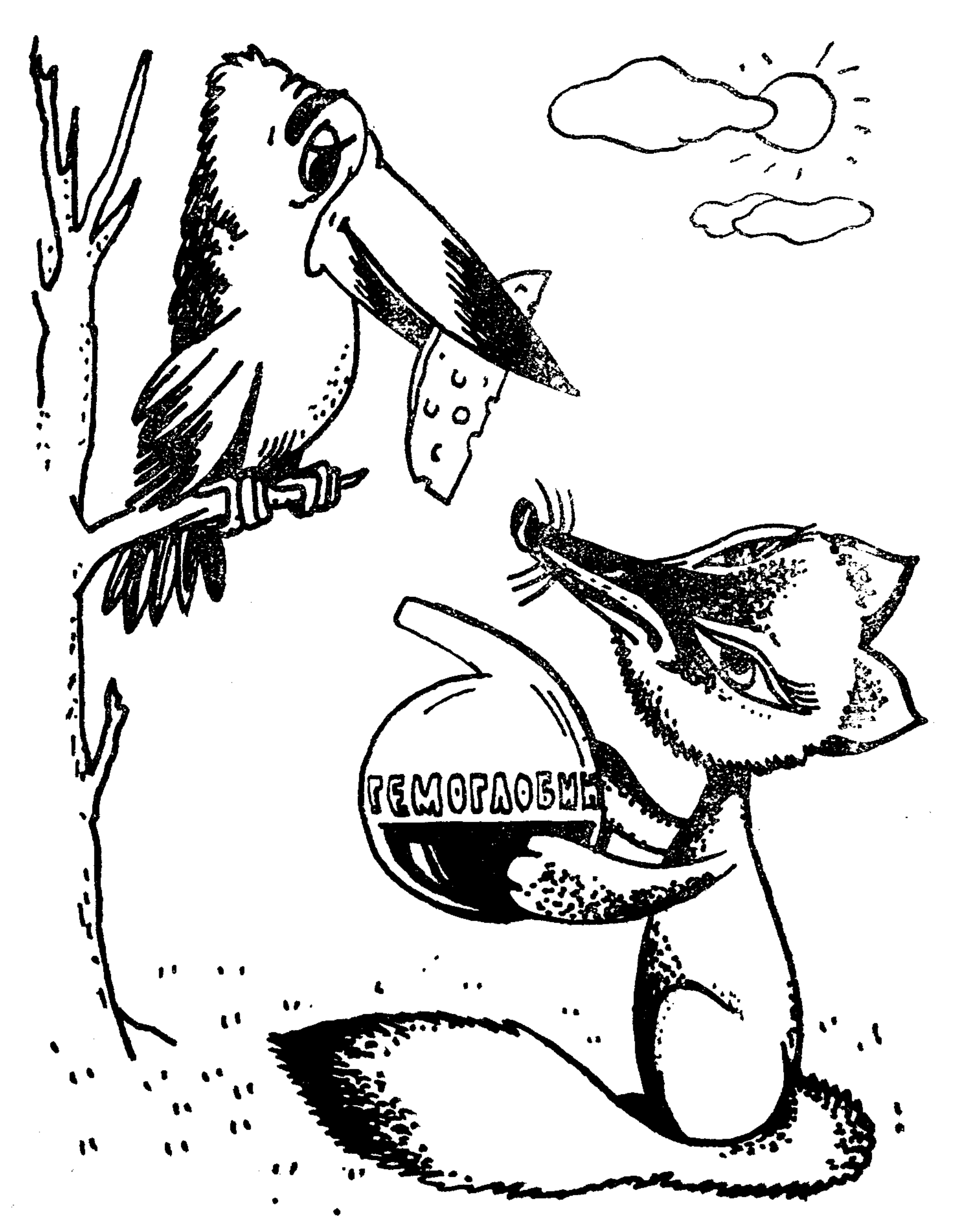
Почтенные профессора и энергичные ассистенты толпились в проходах, тянулись на цыпочках в дверях, усаживались прямо на полу возле кафедры. А на столе красовалась модель молекулы миоглобина, изображению которой впоследствии было суждено обойти все книги по молекулярной биологии. Однако главный интерес вызывал не миоглобин (расшифровка его структуры к тому времени уже перестала быть последней сенсацией), а модель молекулы гемоглобина. К тому было много причин. Однако, коль уж скоро речь заходит о гемоглобине, невозможно обойтись без краткого отступления.

Если говорить о роли гемоглобина в истории исследования принципов структурной организации белков вообще, само собой напрашивается сравнение с плодовой мушкой-дрозофилой, главным героем генетических исследований на протяжении многих десятилетий, вплоть до сегодняшнего дня. Именно гемоглобин стал тем полигоном, на котором отрабатывались основные теоретические представления и экспериментальные приемы структурных исследований. Именно на гемоглобине Л. Полингом (опять Полинг!) была впервые показана молекулярная природа наследственных болезней. Наконец, число исследованных первичных структур гемоглобинов различных биологических видов ныне перевалило за полторы сотни: в этом отношении гемоглобин является бесспорным лидером среди прочих белков.

И в наши дни научный работник, интересующийся проблемами структуры белка, с большим сочувствием читает пророческие строки И. Ильфа и Е. Петрова: «Пьер и Константин» (городской парикмахер. — *Примеч. авт.*), давно уже порывавшийся сделать сообщение на медицинскую тему, заговорил, опасливо оглянувшись:

— Теперь вся сила в гемоглобине.

Сказав это, «Пьер и Константин» умолк. Замолчали



и горожане, каждый по-своему размышляя о таинственных силах гемоглобина».

Более подробное знакомство с гемоглобином начнем с введения понятия о следующем (и пока, кажется, последнем) уровне структурной организации белков — четвертичной структуре. Молекулы многих белков при ближайшем рассмотрении оказались не цельными молекулами, а молекулярными комплексами, образованными несколькими отдельными молекулами (их еще называют субъединицами) одного или нескольких типов. Между частями такого комплекса не существует валентных связей, и он удерживается за счет более слабых сил.

Оказалось, что гемоглобин представляет собой именно такой комплекс, состоящий из четырех валентно не связанных белковых субъединиц двух разных типов — α и β, причем каждая из них обладает различной аминокислотной последовательностью. Молекула (строго говоря, это слово следовало бы, по крайней мере, взять в кавычки) гемоглобина содержит по две субъединицы каждого типа, образуя как бы неправильный тетраэдр. Каждая из субъединиц, помимо белковой части, содержит также важную небелковую химическую группу — гем. Именно гем (точнее, содержащийся в нем атом железа) обладает свойством обратимого связывания кислорода, что, как известно, и является основной физиологической функцией гемоглобина.

Кстати говоря, точно такую группу содержит и молекула близкого по своей функции миоглобина; ведь вся разница физиологической роли этих двух белков в том, что первый из них является как бы подвижным контейнером, разносящим кислород с кровотоком из легких по всем органам, а второй — контейнером неподвижным, запасающим в мышцах кислород впрок. Миоглобин, исследованный М. Перутцем и Дж. Кендрью, был получен из мышц кита. И понятно почему, ведь образ жизни кита, связанный с длительными погружениями, требует резко повышенного содержания этого белка в мышцах.

Далее, большая близость характера функций, выполняемых в организме обоими белками, позволяла надеяться, что и их пространственное строение окажется сходным. И в самом деле, М. Перутц и Дж. Кендрью установили, что третичные структуры молекулы миоглобина и каждой из субъединиц гемоглобина почти совпа-

дают... Как и следовало ожидать, сказали бы мы в этом месте, развивая начатую мысль, если бы не одно поистине ошеломляющее обстоятельство. Вспомним, что основной принцип рассматриваемого нами этапа передачи генетической информации гласит: «Первичная структура определяет третичную». И с этой точки зрения, казалось бы (опять же только казалось бы!), близкие по третичной структуре белки должны иметь также и сходные первичные структуры. Но при сравнении аминокислотных последовательностей миоглобина и любой из субъединиц — α- или β-гемоглобина оказывается, что их «тексты» совпадают менее чем на 30 процентов!

Это сравнение производит очень сильное впечатление, однако лишь на самый первый взгляд. Поразмыслив, нетрудно прийти к выводу, что ничего здесь особенного нет. Просто мы оказались перед лицом факта: одна и та же третичная структура может кодироваться различными аминокислотными последовательностями. Но ведь то же самое мы наблюдаем и в отношении генетического кода: одна и та же аминокислота может кодироваться двумя, тремя, а то и шестью различными кодонами. Важно, таким образом, знать способ кодирования, но его-то как раз мы и не знаем. В конце концов, если нам неизвестны принципы предопределения третичной структуры аминокислотной последовательностью, — как знать, может быть, последовательности миоглобина и субъединиц гемоглобина — своего рода «синонимы», подобно двум разным выражениям одного и того же предложения руководителя учреждения: «Подавайте заявление по собственному желанию» и «Не смею более вас удерживать».

И опять перед нами возникает проклятая проблема кода, используемого природой на этапе «первичная структура — третичная структура». Уместно отметить одну особенность этого кода: если предыдущие этапы передачи генетической информации ДНК→РНК, РНК→белок требовали очень сложных и очень специальных «обслуживающих систем» (мы о них старались говорить по возможности меньше именно из-за их сложности), то третичная структура молекулы белка с определенной аминокислотной последовательностью приобретается молекулой самопроизвольно, достаточно предоставить ее самой себе.

Это ее внутренняя способность, и для реализации

этапа «первичная структура — третичная структура» никакие обслуживающие механизмы не нужны. Молекула, вынесенная из клетки, сохраняет не только свою третичную структуру, но и способность ее самопроизвольно восстанавливать. Молекула как молекула, валентная структура ее нам известна — значит, и ее поведение должно определяться известными нам физическими законами. Иными словами, наконец-то оказалось возможным вполне подробно рассмотреть элементарный биологический объект в физических терминах, или, еще короче,

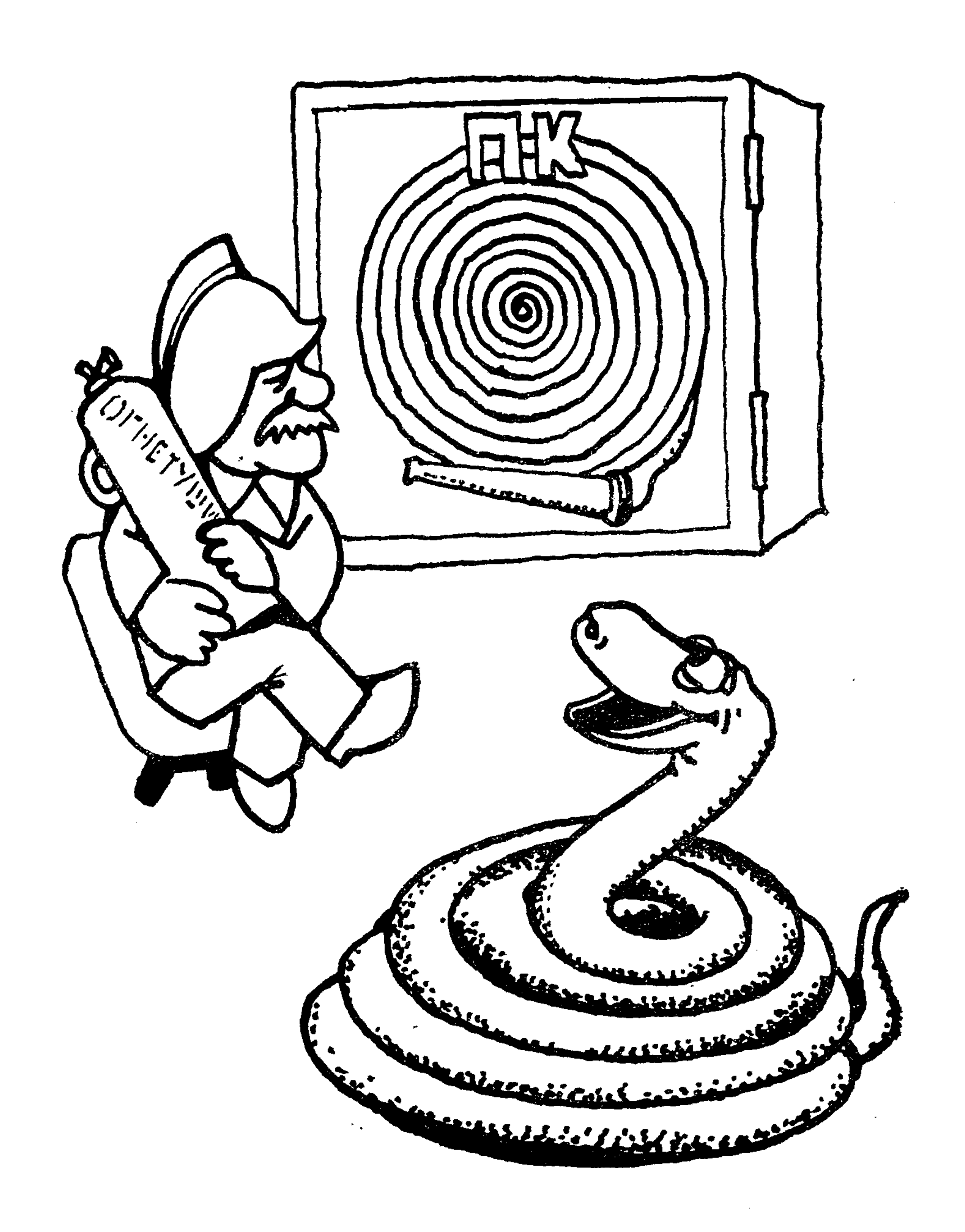
НАКОНЕЦ-ТО ФИЗИКА!

Раз белковой молекуле ничто внешнее не помогает принять определенную, единственную пространственную укладку, значит, это происходит за счет сил, действующих внутри самой молекулы. Более того, если бы эти силы прочно не удерживали молекулу в конформации соответствующей этой структуре, никакие первоначальные упорядочения за счет внешних причин не помогли бы: под действием теплового движения молекула очень быстро утратила бы эту конформацию, приняв постоянно меняющуюся форму случайного клубка, как это происходит с «обычными» полимерами.

Благодаря тому, что боковые радикалы аминокислотных остатков весьма разнообразны по своей структуре, химической природе, электрическим свойствам, оказываются различными гибкость отдельных участков белковой молекулы, их взаимное сродство, способность к образованию периодических структур и т. п.

И существуют такие способы чередования аминокислотных остатков в белковой молекуле, что, предоставленная самой себе, она самопроизвольно свернется во вполне определенную структуру. Значит, проблема предсказания третичной структуры, записанной на языке аминокислотной последовательности, сводится к подробному описанию внутримолекулярных взаимодействий в белке, которое позволило бы точно воссоздать основные силы, изгибающие или выпрямляющие отдельные участки цепи, сближающие или отталкивающие различные ее части, а это, несомненно, физическая задача.

Не теряя времени, мы тут же, прямо-таки через пол-



торы-две страницы примемся за ее постановку в традиционном «физическом» виде. Но перед этим — несколько слов на более общие темы.

Нет смысла скрывать далее от читателя, что необычная пространственная структура белковых молекул и есть причина их необычных свойств (будем опять-таки для простоты говорить только о свойствах ускорения химических реакций). И общая схема организации жиз-

ненного процесса, вскрытая молекулярной биологией, выглядит таким образом: на основе записанной в ДНК аминокислотной последовательности всех белков данного организма при участии или под действием части этих белков осуществляется синтез новых белковых молекул.

В общих чертах нам известен даже способ реализации ДНК-овой записи в виде аминокислотной последовательности белка. Если мы теперь, уже вступив на твердую почву физических представлений, сумеем описать поведение каждой такой молекулы в различных ситуациях, мы сможем получить полное представление о молекулярных механизмах процессов передачи информации от ДНК к белку, которые нами не рассматривались (из чего, очевидно, не следует, что о них ничего не известно). В результате мы получаем замкнутое и исчерпывающее описание феномена жизни на языке физики — предел амбиций всякой отрасли естествознания. Усилиями современной науки удалось, таким образом, свести (хотя бы в принципе) проблему живого к задачам внутри- и межмолекулярной подвижности, к задаче поиска молекулой или системой молекул единственного, наиболее устойчивого состояния... Это ли не прогресс биологии второй половины двадцатого века!

Прочтем теперь внимательно следующие два абзаца:

«...Если бы доктор Бауман ввел свою систему в надлежащее русло и приложил бы свои идеи лишь к образованию животных, не распространяя их на природу души... он бы не вверг себя в наиболее соблазнительный вид материализма, приписывая органическим молекулам желание, отвращение, чувства и мысль. Следовало бы удовлетвориться предположением чувствительности, в тысячу раз меньшей, чем та, которой всемогущий наделил животных, наиболее близких к мертвой материи. В результате этой глухой чувствительности и разницы в структуре для всякой органической молекулы имелось бы только одно, самое удобное положение, которое она непрерывно искала бы, автоматически беспокоясь, как это случается с животными, когда они ворочаются во сне... Ему вообще следовало бы определить животное как систему органических молекул, которые вступают в разнообразные соединения, пока каждая из них не найдет наиболее подходящего положения для своей фигуры и своего спокойного состояния...»

Этот фрагмент позаимствован нами из книги фран-

цузского философа-энциклопедиста Д. Дидро (1713—1784 гг.) «Мысли к объяснению природы».

Вспомним же по этому поводу (да простится нам обилие цитат!) слова великого биохимика А. Сент-Дьёрдьи (заочно знакомого каждому, когда-либо принимавшему витамин С, открытый А. Сент-Дьёрдьи в 1931 году), относящиеся к ученым прошлых веков: «Не обладая подчас даже самыми примитивными исследовательскими приборами, они широко пользовались двумя устройствами, которыми наделила человека природа и употребление которых впоследствии вышло из моды: глазами и мозгом».

ГЛАВА 3. БЕЛОК ИЗНУТРИ

В этой главе мы хотим поговорить о том, каким образом белковая молекула сама, без всякой посторонней помощи находит предопределенную ей аминокислотной последовательностью пространственную структуру. Прибегая к терминам «находит», «ищет» и т. п., мы непроизвольно (как бы в подражание раскритикованному Д. Дидро злополучному доктору Бауману) одушевляем молекулу, наделяем ее элементами сознания. Конечно, те наивные представления о молекулах, которыми располагал доктор Бауман, в какой-то мере служат оправданием идеи одушевленности биологических молекул. Но, странное дело, проходят десятилетия, столетия, а из лексикона биологов вовсе не исчезают обороты типа: «белки определенным образом приспосабливаются...», «целенаправленная организация структуры белковой молекулы...», наконец, «молекула белка запрограммирована на...».

Исполненное тайн бытие всемогущих и загадочных белков, ощущение беспомощности при попытках постичь их удивительные свойства — все это выработало элементы некоего странного культа среди биохимиков и биологов вообще. Вы думаете, идеи доктора Баумана бесповоротно погибли на рубеже XVIII и XIX столетий? Ничуть не бывало. Один из виднейших ботаников начала нашего века, К. Негели, писал пространные и очень серьезные сочинения на тему о психологии белковых молекул. Или вам угодно более свежий пример? Герой нашумевших исследований «первичного сознания» у растений американец К. Бакстер пишет уже в наши дни: «...способность восприятия, вероятно, не ограничивается клеточным уровнем. Возможно, ею обладают и молекулы, и атом, и даже его частицы. Наверное, нужно было бы заново изучить с этой точки зрения все то, что до сих пор принято считать неживым».

Мы хотим еще раз подчеркнуть то, о чем уже писалось в конце прошлой главы: процесс самостоятельного сворачивания белковой молекулы во вполне определен-

ную структуру обусловлен чисто физическими силами, то есть взаимодействиями, возникающими между отдельными ее частями. Нам хотелось бы также преподнести читателю этот тезис как можно более доказательно, поскольку изложение основных физических принципов, на которых он базируется, вполне доступно в рамках и на уровне нашего повествования. Поэтому мы решили целиком посвятить настоящую главу физическим и даже, если угодно, физико-теоретическим аспектам проблемы. Это вовсе не означает усложнения материала; с другой стороны, те из читателей, которых интересуют общие принципы последовательного биологического кодирования на молекулярном уровне, а не физические механизмы, лежащие в основе одного из этапов такого кодирования, могут без особого ущерба для понимания последующего материала эту главу при чтении опустить.

Прием подобного рода (то есть уведомление читателя о необязательности предстоящей главы) широко практикуется авторами многих учебников и монографий по математике. По опыту общения с подобной литературой нам хорошо известно блаженное чувство облегчения, посещающее читателя в момент знакомства с подобной декларацией. Двумя главами позже выясняется, однако, что его надули, и чтобы хоть как-нибудь ориентироваться в тексте, нужно вернуться к легкомысленно пропущенным главам.

ЕЩЕ РАЗ О КВАНТОВОЙ МЕХАНИКЕ

Мы усердно пытались обойти проблемы, связанные со строгой теорией строения молекул, теорией, основанной на той самой квантовой механике, которую даже ее создатели с похвальной самокритичностью называли «безумной». Но, видно, недаром наши мудрые предки придумали поговорку насчет сумы да тюрьмы: нам снова придется столкнуться лицом к лицу с этой удивительной, опрокидывающей все житейские представления наукой. На этот раз — в связи с вопросом, выглядящим вполне невинно: насколько точным с точки зрения квантовой механики является общепринятое выражение «молекулы состоят из атомов»?

Из того, что мы успели сказать о строении химической связи, ясно следует, что молекулы складываются

из атомов совершенно особым способом, не так, как, скажем, стена из кирпичей.

Любой атом, по уверениям физиков, состоит из ядра и положенного ему количества электронов, причем у атома, взятого отдельно, все эти электроны подчиняются вполне определенной системе пространственного расположения вокруг ядра.

В молекуле, составленной из атомов каких-то химических элементов, мы найдем ядра точно тех же типов; и у большинства из них сохранится в принципе способ пространственного размещения значительной части электронов. Но зато оставшиеся электроны полностью утратят свою принадлежность к какому-либо определенному атому, образуя более или менее общую систему, пространственно связанную с парой, тройкой или иной группой ядер. Именно таким образом и возникают химические связи; впрочем, если говорить совсем строго, это «обобществление» относится (хотя и в меньшей мере) ко всем без исключения электронам, имеющимся в молекуле.

Следовательно, если квантовая механика права (именно на ней, в конце концов, базируются изложенные здесь представления), то, говоря: «в молекулу белка входят атомы углерода», мы, по существу, называем углеродом некий огрызок, отдаленно напоминающий атом с таким названием лишь ядром да конфигурацией облаков двух «внутренних» электронов, поскольку определить принадлежность еще четырех полагающихся ему электронов совершенно невозможно. И если уж быть последовательными, нужно и в самом деле отказаться от выражения «молекулы состоят из атомов», с которого мы начали: намного правильнее рассматривать молекулу как единую структуру, образованную совокупностью ядер и электронов. Иными словами, если выделить кирпич в стене можно, то выделить даже мысленно в молекуле атом (в точном значении этого слова) никак нельзя.

Более того, взгляд на молекулу как на систему ядер и электронов есть единственно правильный подход к точному описанию ее физических свойств. Законы квантовой механики, действующие внутри молекулы, дают возможность составить уравнения, определяющие — притом вполне точно — поведение любой электронно-ядерной совокупности. Вот, оказывается, как велико могущество квантовой механики: ведь решение этих урав-

нений позволит нам узнать о молекуле белка буквально все, в том числе, конечно, и найти все возможные пространственные структуры молекулы.

Решение этих уравнений... Смеем вас уверить, что дрессировщик, отважно кладущий голову в пасть разъяренному тигру, рискует все же меньше того смельчака, который предложит воспользоваться этим рецептом определения структуры белка людям, мало-мальски знакомым с практикой квантовохимических расчетов. Для них подобное предложение прозвучит таким же утонченным издевательством, как для британского адмиралтейства предложенный кем-то в свое время способ борьбы с подводными лодками противника: вода в море нагревается до кипения, что влечет за собой гибель экипажей. На вежливый вопрос о том, как же, собственно, планируется реальное осуществление этого, несомненно, выдающегося проекта, автор, по преданию, равнодушно ответил: а это уже задача инженеров...

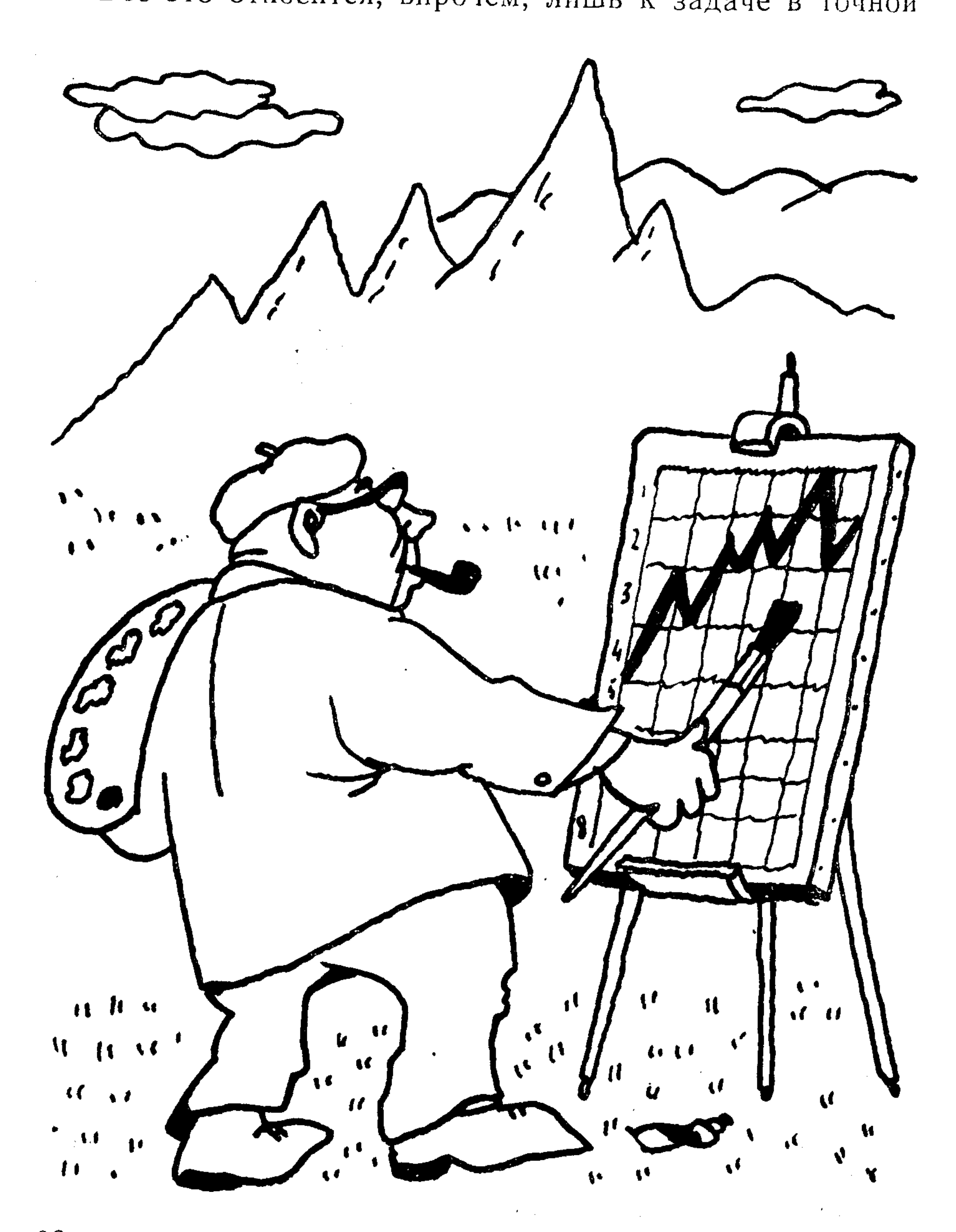
Решение этих уравнений... Можно привести слова того же А. Сент-Дьёрдьи о том, что физики «в ужасе отшатнулись от меня, узнав, что биологические молекулы состоят более чем из двух атомов». Именно два атома названы неспроста: в то время (около тридцати лет назад) это был предел возможностей строгого квантовомеханического расчета.

Решение этих уравнений... Возьмем белок, состоящий всего-навсего из тысячи атомов (этакий мини-белок, среди белков настоящий карлик). Это тысяча ядер, пять-шесть тысяч электронов. Решить систему квантовомеханических уравнений, описывающих поведение такой совокупности, совершенно немыслимо, даже если бросить на эту задачу все вычислительные машины мира и заставить их работать круглосуточно на протяжении десятилетий (о том, что без ЭВМ в этом случае не обойтись, говорить не приходится). И, между прочим, ничего бы не изменилось, если бы машин было в миллион раз больше, а их быстродействие — в миллион раз выше...

В средние века одним из излюбленных занятий философов-схоластов было всестороннее обсуждение животрепещущей проблемы: может ли господь бог создать камень, который он не в силах поднять? Одна из спорящих сторон утверждала, что может: всемогущему господу не составит труда сотворить что угодно. Зато другая резонно приводила контраргумент: что же он за

всемогущий, если не сможет поднять любой камень, в том числе и этот? Спор этот, как известно, остался неразрешенным, и мы не стали бы вспоминать о нем в наши дни, если бы не оказались свидетелями того, как всемогущая квантовая механика в отличие от господа создала свой единственно правильный, абсолютно точный, всеобъемлющий камень и... не смогла его поднять.

Все это относится, впрочем, лишь к задаче в точной



постановке. Практика же квантовомеханических расчетов базируется на различных приближениях: валентная структура и геометрия валентных связей задаются на основании экспериментальных данных, к рассмотрению привлекается лишь часть электронов и т. п. Но даже в такой постановке рекордно большие объекты, доступные расчету, содержат лишь двадцать-тридцать атомов, да и результаты его, как показывает экспериментальная проверка, оказываются довольно ненадежными. Одним словом, нос вытянешь — хвост увязнет: считая точно, удается рассчитать лишь самые маленькие молекулы, считая приближенно, можно рассчитать молекулу побольше (хоть по масштабам интересующей нас задачи все еще очень маленькую), но результаты такого расчета не слишком внушают доверие.

Итак, полное и бесспорно точное описание поведения белковой молекулы, которое должна была бы дать квантовая механика, получить не удается и вряд ли когда-нибудь удастся — слишком велики вычислительные трудности. Однако означает ли это, что проблема расчета третичной структуры молекулы белка неразрешима вообще и исследователям, работающим над ней, следует переквалифицироваться, например, в управдомы?

Конечно же, нет. И не только потому, что целеустремленность, собранность и всесторонний охват проблем, свойственный настоящему управдому, являются редкостью в среде научных сотрудников. Нет, просто дело в том, что горький опыт теоретиков давным-давно показал: прямой и очевидный способ расчета почему-то чаще всего приводит к уравнениям, которые всякий математик без секунды колебаний определит как полностью безнадежные.

Причины этого проклятья, испокон веку лежащего на теоретиках, до сих пор не выяснены: возможно, природа, которую теоретики пытаются затолкать в тесные рамки своих уравнений, попросту более злонамеренна, чем это представлялось многим авторитетам (известна, например, фраза А. Эйнштейна: «Господь бог изощрен, но не злонамерен»). И именно по своей злонамеренности она лишь позволяет описать себя с помощью уравнений, но не дает никакого шанса на их решение.

Тем не менее наиболее отчаянные из теоретиков не сдаются, а применяют испытанный метод борьбы с изложенными трудностями: если ситуация в данном кон-

кретном случае складывается так, что результаты теоретического расчета жизненно необходимы (нужно задувать домну, создавать самолет с изменяющейся геометрией крыла, пускать атомный реактор, рассчитывать третичную структуру белка — мало ли что еще), следует прибегнуть к приближенным методам.

Существуют, однако, два типа приближенных методов: приближенные методы вычисления (в том числе и приближенные методы решения уравнений) и методы приближенного описания системы. Первые представляют собой, по существу, лишь те или иные — порой весьма элегантные и остроумные — способы вычисления значения нужной величины со сколь угодной заданной наперед точностью. При этом для приближенных методов вычисления никакого значения не имеет физическая модель, положенная в основу описания рассматриваемой системы: применяя их, скажем, к уравнениям для расчета орбиты спутников, можно вычислять параметры орбиты с точностью до десятых долей сантиметра (так называемых миллиметров), хотя исходные предположения, использованные для вывода этих уравнений, могут гарантировать точность лишь в десятки метров.

Именно в исходных предположениях и кроется суть второго типа приближенных методов: ясно ведь, что расчетные характеристики орбиты спутника будут совершенно иными, если предположить, например, что Земля имеет форму куба. Такое «приближение» модели к действительности начисто исключило бы, по-видимому, развитие космической техники. Приближение «Земля — шар» сделает уравнения, определяющие орбиту, более пригодными; следующее: «Земля — шар, сплюснутый на полюсах» еще приблизит модель к реальной ситуации (хоть и усложнит решение соответствующих уравнений). А вот попытка, например, учесть влияние на гравитационное поле Земли рудных месторождений, плотность которых в среднем выше плотности остального вещества земной коры, пожалуй, будет уже излишней: достигаемое таким образом уточнение расчетных параметров орбиты будет не столь уж значительным с практической точки зрения, но трудности, связанные с решением уравнений, соответствующих новой модели, чрезвычайно возрастут.

Короче говоря, те, кого интересует возможность получения конечного результата расчета (а не его точ-

ность), должны обратиться ко второму типу приближенных методов, где результаты непосредственно зависят от степени оправданности сделанного предположения, от того, в какой мере избранному приближению удовлетворяют истинные условия задачи. Более того, как раз в трезвой оценке такой степени соответствия и состоит в основном искусство теоретика. Вряд ли, например, был хорошим теоретиком сыщик из романа Р. Шекли «Обмен разумов», который принципиально отказывался от розыска преступника, ибо по теории вероятностей выходило, что они и так когда-нибудь встретятся. (Справедливости ради отметим, что для случая абсолютно бессмертных сыщиков и преступников это приближение вполне верно; практика показала, однако, что ни один из преступников не был изловлен с помощью такого, казалось бы, теоретически безупречного подхода.)

Следовательно, когда мы говорим о возможных приближенных подходах к решению интересующей нас задачи определения пространственной структуры молекулы белка, мы имеем в виду именно приближения второго типа; в частности, именно таковы по своему характеру приближения, положенные в основу упоминавшихся методов квантовохимического расчета сложных молекул. При таких подходах обычно какие-то эффекты недоучитываются, какие-то величины полагаются малыми (или, наоборот, очень большими), какие-то процессы считаются независимыми, то есть не влияющими друг на друга; и все эти приближения должны получить солидное теоретическое или экспериментальное обоснование, без которого сами результаты расчета не представляют никакой ценности. Ну и, разумеется, наши приближения должны «работать», должны давать возможность все-таки получать результат ценой не чрезмерных вычислительных усилий, иначе говоря, не превращаться в тот самый уже упоминавшийся камень (так и хочется добавить: «лежачий»).

На каком же пути возможны поиски «работоспособных» приближений?

ВЕСТХЕЙМЕР, ХИЛЛ И КИТАЙГОРОДСКИЙ

«Изваять статую крайне просто — нужно лишь отсечь лишние элементы мраморной глыбы». Подобного рода рецепт, авторство которого различные историки ис-

кусства приписывают доброму десятку великих скульпторов (последним в этом ряду был, кажется, О. Роден), мог бы с успехом быть перефразирован применительно к деятельности исследователей-теоретиков. При построении рациональной модели объекта исследования (или явления, или процесса) безжалостно отсекаются подробности и оставляются лишь наиболее характерные, типичные, существенные детали. Конечно, всегда нужно считаться с опасностью упустить при этом что-то важное и необходимое, но на такой риск приходится идти: теории, способной объять необъятное, все же нет.

С другой стороны, процесс отсечения ненужных элементов такой уникальной по совершенству и изяществу мраморной глыбы, как квантовая теория строения молекул, следует вести сугубо осторожно: неоправданно смелому теоретику ничего не стоит выплеснуть вместе с водой ребенка.

Может быть, именно поэтому был несколько сдержанно встречен подход к описанию молекулярных структур, развитый в конце 40-х годов советским физиком А. Китайгородским и американцами Ф. Вестхеймером и Т. Хиллом. При определенных допущениях, утверждали они, уравнения квантовой механики все-таки не противоречат возможности представления молекул в виде структуры, состоящей из атомов, которые могут взаимодействовать: притягиваться или отталкиваться. Подобрав на основании данных эксперимента эмпирический закон такого взаимодействия, можно попытаться рассчитать, причем сравнительно просто (с вычислительной точки зрения), целый ряд физических характеристик молекулы. В том числе — что для нас особенно важно — определить устойчивые конформации молекулы.

Поистине непостижима логика нашего повествования! Буквально двумя-тремя страницами ранее авторы усердно убеждали читателя, что рассмотрение всяческих внутримолекулярных явлений не только может, но и должно вестись только на «квантовом языке». И вдруг предлагается искать спасение в упрощенном, наивном да еще и полуэмпирическом (не забудьте, что законы атом-атомного взаимодействия предлагается извлекать из эксперимента) подходе.

Не выглядит ли это если не переходом с развернутыми знаменами и барабанным боем на сторону противника, то, по крайней мере, сдачей теоретических



позиций, пòтом и кровью завоеванных квантовой механикой?

Разумеется, сердцу всякого теоретика дорога четкость и виртуозность построений квантовой механики: недаром работа по более глубокому квантовомеханическому обоснованию нового приближения, получившего название атом-атомного, интенсивно продолжается по сей день. Однако как раз к подобному случаю относится знаменитая поговорка одного из классиков современной физики, Л. Больцмана, любившего повторять: «Оставим

элегантность портным и сапожникам», физика все-таки больше заботит соответствие эксперимента и результата теоретического расчета, чем строгость исходных предпосылок теории. (Трудно удержаться также от цитаты из библии теоретиков ·курса теоретической физики Л. Ландау и Е. Лившица: «Сделаем предположение, которое впоследствии оправдается результатом»).

В этом смысле успехи «наивного» атом-атомного приближения оказались поистине разительными: решение с его помощью таких весьма сложных для «квантового» описания задач, как определение упаковки молекул в кристаллах, расчет некоторых термодинамических и спектроскопических свойств молекул, и, наконец, исследование конформаций молекул снискали новому подходу уважение (правда, того оттенка, который иногда влечет за собой эпитет «невольное») и полностью утвердили его право на существование. С тех пор атом-атомное приближение получило заслуженно широкое распространение в молекулярной физике, физике полимеров, кристаллографии, а с возникновением молекулярной биологии стало завоевывать плацдарм и в этой области.

Каким же образом можно представить себе взаимодействие пары валентно не связанных атомов (его называют еще «невалентным» взаимодействием)? Примером, в какой-то степени иллюстрирующим закономерности этого взаимодействия, может послужить следующая простая модель: возьмем два железных шарика, один из которых магнит; оба они обтянуты толстым слоем эластичной резины. Поместим их затем на ровную полированную поверхность и начнем сближать. Пока расстояние между центрами шаров велико, они «не чувствуют» друг друга, но по мере сближения металлические «ядра» шаров начинают притягиваться, причем чем меньше расстояние, тем сила притяжения больше. Однако, как только резиновые оболочки соприкоснутся, дальнейшее сближение вызовет проявление силы отталкивания — реакцию на сжатие резины, которая будет очень резко возрастать с уменьшением расстояния между центрами. При каком-то «равновесном» расстоянии сближение прекратится: силы притяжения и отталкивания уравновесят друг друга.

Описанная картина действительно вполне соответствует зависимости сил межатомного взаимодействия от

расстояния между центрами атомов: настолько, что авторы едва не поддались соблазну немедленно послать в Комитет по делам изобретений и открытий заявку на «Устройство для демонстрации невалентных взаимодействий атомов, не несущих электрических зарядов» (поскольку в случае заряженных атомов к этому взаимодействию добавится притяжение разноименных или отталкивание одноименных электрических зарядов). Неважно, что истинная природа сил межатомного взаимодействия отнюдь не магнитно-резиновая и функциональная зависимость потенциальной энергии невалентного взаимодействия от расстояния получается поэтому другой. Главное, что основной принцип соблюден: при межатомных расстояниях больше равновесного преобладают силы притяжения, при расстояниях меньше равновесного — силы отталкивания.

Мы не случайно упомянули о потенциальной энергии: дело в том, что по различным причинам (к сожалению, с объяснением, по каким именно, придется подождать до следующего раздела) удобнее производить количественную оценку взаимодействия именно по его потенциальной энергии. Эта физическая величина обладает, как известно, одной характерной особенностью: говоря о потенциальной энергии различных состояний системы (например, двух наших шаров при различных расстояниях между центрами), необходимо обязательно указать, какое из состояний системы является точкой отсчета. Точно так же необходимо, скажем, при указании высоты горной вершины иметь в виду: «над уровнем моря», величины температуры — «от нуля по Цельсию» и т. д.

В случае взаимодействия пары атомов за нулевую принимается энергия, соответствующая их бесконечному удалению. При их сближении выделяется некоторое количество энергии. Чтобы сделать этот факт более наглядным, давайте заставим наши скользящие друг навстречу другу шары тащить за собой тележки с грузом. На это и уйдет выделившаяся энергия (не правда ли, от такой картины веет до боли знакомым духом курса физики за восьмой класс?). Итак, пока шары движутся навстречу друг другу, их энергия по отношению к состоянию бесконечного удаления отрицательна, причем по мере сближения «отрицательность» этой энергии увеличивается.

С момента соприкосновения поверхностей резины в дело вступает отталкивание, на преодоление которого система должна затратить свою «отрицательную» энергию, и, начиная с какого-то малого расстояния, энергия системы станет уже положительной, то есть для дальнейшего сближения шаров потребуется приложить некоторую внешнюю работу. Наименьшее же значение энергии (или наибольшее значение «отрицательной» энергии) будет, очевидно, соответствовать равновесному расстоянию. Иными словами, типичная потенциальная функция невалентного взаимодействия выглядит так: по мере уменьшения межатомного расстояния вплоть до равновесного энергия уменьшается от нулевой до минимальной, а при дальнейшем уменьшении расстояния круто возрастает.

Остается теперь экспериментально определить точную форму потенциальных функций для взаимодействий между атомами различных химических элементов, входящих в молекулу, и получить тем самым «рабочие» параметры атом-атомного приближения. Как раз экспериментальный характер этой процедуры и вызывал в основном сперва пренебрежительное отношение «чистых» теоретиков к этой «полуэмпирической» теории. Однако «эстеты» оказались в очередной раз посрамлены; определение вида потенциальных функций выявило исключительно ценную закономерность: потенциальная кривая (можно и так называть нашу функцию) для взаимодействия пары атомов не зависит от состава молекулы, в которую они включены. То есть взаимодействие, скажем, двух атомов углерода, входящих в состав молекулы полиэтилена, происходит точно так же, как и в молекуле, например, сахарозы. Значит, атом-атомные потенциалы (говорят и так) универсальны: установив их вид для всевозможных парных взаимодействий атомов из ограниченного набора (C, N, O, H, S, P), можно применять атом-атомный подход для описания любых органических молекул, а их количество даже трудно себе вообразить.

Вот мы, по существу, и закончили свой мини-трактат с изложением основных понятий аппарата атом-атомного подхода, или, что то же самое, попарно-аддитивного приближения. Этот странный русско-латинский лингвистический гибрид (словом «аддиция» вместо «сложение» пользовался в свое время еще М. Ломоносов) обя-

зан своим возникновением возможности сформулировать главный для нас вывод изложенного подхода так: «Общая потенциальная энергия молекулы есть сумма энергий попарных взаимодействий составляющих ее атомов».

До сих пор авторы почему-то не пользовались термином «попарно-аддитивное приближение» — то ли забывали, то ли, что тоже возможно, действовал механизм запрета произносить «главное» имя божества, распространенный среди племен, стоящих на уровне первобытнообщинного строя, и тем не менее имеющий вполне материалистическую подоплеку: не следует показывать богу, что ты знаешь слишком много, поскольку одно из его излюбленных занятий — сурово карать умников.

И еще несколько слов: в начале этого раздела мы постарались показать сравнительные достоинства и недостатки использования попарно-аддитивного приближения. Однако мы не можем отказать себе в удовольствии процитировать яркое и в то же время весьма глубокое замечание одного из его основателей, А. Китайгородского, приведенное в узкоспециальном и малоизвестном издании, ставшем к тому же библиографической редкостью: «Совершенно очевидно, что достоинство полуэмпирической теории может быть оценено простой арифметикой. Если, скажем, для нахождения констант теории пришлось произвести сто измерений, а предсказать можно десять неизмеряемых величин, то необходимость теории, по крайней мере, сомнительна. Напротив, теория представляет интерес, если десяток измерений определяет параметры теории, а предсказаны могут быть тысячи неизмеренных величин».

ЧУДЕСА НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

Несмотря на отчаянные усилия авторов придать изложению легкость и непринужденность, эта глава неумолимо тяжелеет на наших глазах, становится все более похожей на странный учебник по избранным разделам молекулярной физики. Само по себе это может быть не так уж плохо: в конце концов даже не очень удачный учебник сеет разумное, доброе, а иногда и вечное ничуть не хуже, чем другие жанры изящной литературы. Однако дело еще и в том, что, слегка увлекшись

менторским тоном этакого приват-доцента от физики, мы как будто позабыли, для чего, собственно, вся эта физика нам понадобилась. А ведь нас, напомним, интересует очередной этап биологического кодирования на молекулярном уровне: сворачивание гигантского шарнира (именно такова в нашей модели белковая глобула) под воздействием системы внутренних межатомных взаимодействий во вполне определенную пространственную структуру, или, иными словами, процесс преобразования «линейной» генетической информации в «трехмерную» белковую.

Увы, вузовский учебник по курсу «Биологическое кодирование, этап третий: расчет конформации молекулы белка по его аминокислотной последовательности» — сухой, строгий и, на радость авторам, абсолютно непопулярный — если и может быть написан, то уж, во всяком случае, не будет допущен Минвузом СССР «в качестве учебного пособия для...». И поделом: предполагается, что, освоив учебник, читатель получает четкие, а главное, законченные знания по какому-либо вопросу, например, о том, чему равен квадрат гипотенузы. В нашем же случае ни на какую законченную теорию третьего этапа биологического кодирования рассчитывать не приходится: слишком уж она молода и, как и положено юной особе, склонна... мы чуть было не написали: «к измене», но о теориях так не говорят, скажем лучше — к непрерывному развитию. Вот как раз это качество, вообще-то весьма ценное для теории, оказывается гибельным для учебника. (Отметим в скобках, что, даже не будучи литераторами, авторы, кажется, начинают понимать профессиональное выражение «кризис жанра»: настоящий учебник написать не удается, а в научно-популярном издании зачем-то требуется эта самая легкость, непринужденность и так далее...)

Тем не менее первые параграфы практического руководства по расчету пространственной структуры белковой глобулы в рамках любовно изложенного нами попарно-аддитивного приближения можно уже написать. Как и положено настоящему руководству, оно будет начинаться с оценки сил и средств: прикинем для начала, хотя бы примерно, объем предстоящих расчетов. Если количество атомов в белке, как говорилось, исчисляется тысячами, то счет внутримолекулярным атом-атомным взаимодействиям, как нетрудно убедиться, пойдет на

миллионы (ничего не поделаешь — каждый с каждым). Следовательно, чтобы вычислить энергию внутримолекулярных взаимодействий в какой-либо конформации, необходимо рассчитать все атом-атомные расстояния (их миллионы!), найти по каждому из них энергию невалентных взаимодействий, затем, если нужно, еще и электростатических, и все просуммировать. (Вообще-то говоря, кроме этих двух типов взаимодействий, во внутримолекулярную энергию вносят вклад и другие слагаемые: например, водородные связи — особые взаимодействия, о которых, мы упоминали, говоря о структуре белковых α-спиралей, и т. д. Однако наличие этих дополнительных эффектов лишь несколько увеличивает объем вычислений, не внося ничего принципиально нового в излагаемую нами картину.)

Итак, формула, определяющая величину энергии внутримолекулярных взаимодействий в белке, представляет собой сумму нескольких миллионов слагаемых, каждое из которых зависит от расстояния между некоторой парой атомов; в свою очередь, эти расстояния зависят от углов поворота вокруг одинарных связей. (Мы уже говорили о том, что различные конформации молекулы определяются именно значениями этих (как их еще называют) углов внутреннего вращения: выражения «молекула находится в данной конформации» и «молекула обладает данным набором углов внутреннего вращения» эквивалентны.) Написать такую формулу попросту невозможно — и не только по причине существующего дефицита бумаги. Точнее, формулу-то написать можно, но она окажется такой громоздкой и запутанной, что работать с ней будет совершенно немыслимо.

Намного легче, конечно, составить программу численного расчета энергии для данного набора значений углов внутреннего вращения и обратиться за помощью к ЭВМ. Применение ЭВМ для расчета внутримолекулярной энергии — принципиальная особенность теоретического конформационного анализа белковых молекул (наш учебник вполне мог бы называться и так), и для специалиста в этой области ЭВМ такое же орудие производства, как рояль для музыканта или угольный комбайн для шахтера.

И все же на этот раз проблема состоит не в объеме вычислений, необходимых для расчета энергии, соот-

ветствующей какой-то одной конформации, — современные вычислительные машины с такими задачами справляются довольно просто. Но ведь наша конечная цель не ограничивается расчетом энергии, мы хотим найти ту трехмерную структуру, в которую белковая молекула сворачивается под влиянием различных внутренних взаимодействий. Как же это сделать, умея вычислять энергию таких взаимодействий в любой конформации молекулы?

К искреннему сожалению авторов, путь к ответу на этот вопрос вновь пролегает через дремучие дебри физики — на сей раз уже не квантовой механики, а термодинамики и статистической физики. Обе упомянутые дисциплины в трогательном согласии утверждают, что всякая система молекулярных размеров, будучи предоставлена самой себе, стремится перейти в состояние, которому соответствует наименьшая энергия. Не будем придираться к нашему пересказу формулировки, который и вправду не грешит излишней точностью: что означают, например, слова «стремится принять»?

Рассмотрим для начала случай, когда система уже находится в состоянии с наинизшей энергией. Очевидно, для того, чтобы его покинуть, ей нужен какой-то приток энергии извне. Откуда же взять эту энергию?

Как сказано, система предоставлена «самой себе», так что получить энергию как будто неоткуда, и выходит, что оставаться ей, системе, в этом самом состоянии с наинизшей энергией до конца своих дней. Однако, с другой стороны, полностью «самой себе» система никогда не бывает предоставлена: она находится в некой среде, и, если температура среды отлична от абсолютного нуля, при котором тепловое движение молекул прекращается, система постоянно испытывает толчки со стороны молекул окружения, которые, вполне возможно, смогут вывести ее из состояния с наинизшей энергией.

Здесь важно, что мы заботливо оговорили нашей системе именно молекулярные размеры. Будь ее детали существенно побольше, никакого влияния на состояние системы тепловые толчки не оказали бы. Может быть, следовало строгости ради сказать «почти не оказали бы» или «скорей всего не оказали бы» — ведь тепловое движение молекул совершенно беспорядочно, и в принципе нельзя исключить возможность того, что в некото-

рый момент на одну сторону какого-нибудь, скажем, поршня, вставленного в цилиндр, придется в десять раз больше толчков, чем на другую (вот, кстати, реальный путь к заветной мечте человечества — вечному двигателю).

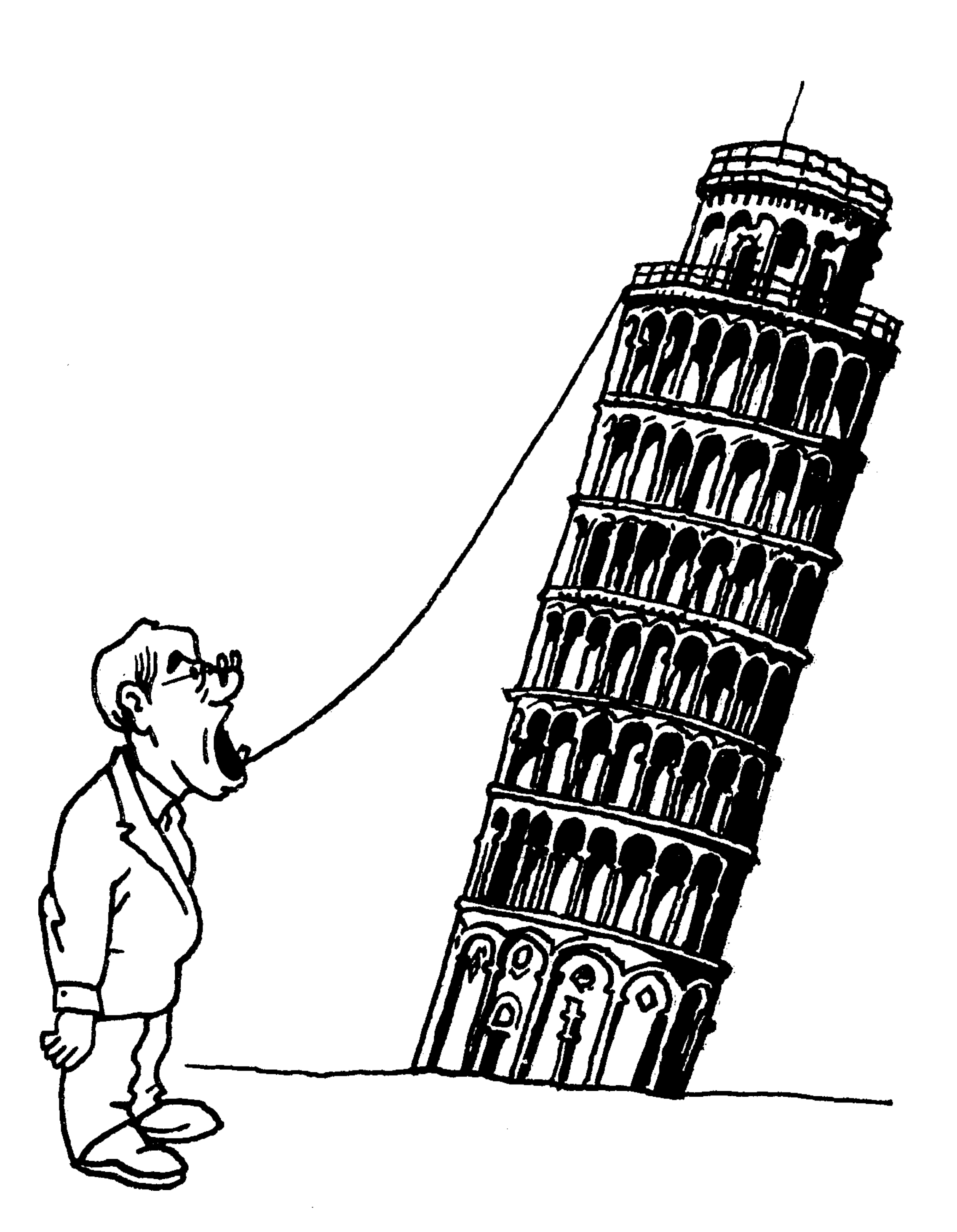
Все тот же А. Сент-Дьёрдьи обратился однажды к своему знакомому, нобелевскому лауреату по физике, с вопросом, поверил ли бы он его рассказу очевидца о том, как письменный стол неожиданно сам по себе поднялся в воздух. Ведь молекулы стола также находятся в тепловом движении, и теоретически вполне возможно, что все они одновременно (или хотя бы большая их часть) двинулись в одном направлении — вверх. Физик ответил, что подобному рассказу он тем не менее не поверил бы: если вычислить вероятность такого (в принципе возможного) события, то она наверняка окажется намного меньше вероятности того, что А. Сент-Дьёрдьи ошибся... (Примерно ту же мысль, но более лапидарно выражает поговорка «Врет, как очевидец».)

Действительно, вероятность самопроизвольного взлета стола по упомянутой причине просто-таки невероятно мала — право же, нет никакой возможности сравнить эту величину с чем бы то ни было. Однако от нуля она все же отлична. Это обстоятельство, кстати, привело к некоторому ренессансу современной теологии, стимулом для которого послужило утверждение «Чудо — это крайне маловероятное событие». Нет оснований сомневаться в чудесах, творимых в свое время Иисусом и святыми, говорят теологи, ведь вот и наука утверждает, что, хоть малая, а вероятность таких событий есть...

Вернемся, однако, в мир, где «чудеса» возможны: к системам молекулярных размеров. Здесь энергия отдельных тепловых толчков оказывается вполне сравнимой с энергией, необходимой для перехода системы из одного состояния в другое. Если эта энергия, например, в два раза больше средней энергии теплового толчка, значит, такой переход может совершиться при одновременном получении двух толчков одинакового направления, если в три раза — трех и т. д. Ясно, что вероятность такого стечения обстоятельств будет убывать в геометрической прогрессии по мере роста количества требуемых толчков, или, что то же самое, с увеличением разности в энергиях исходного и конечного состояний.

Таким образом, для всякой молекулярной системы

вероятность оказаться (под воздействием тепловых возмущений) в некотором состоянии резко падает с увеличением энергии этого состояния. Иначе это можно сформулировать следующим образом: если мы будем длительное время наблюдать за нашей системой, то окажется, что она тем реже пребывает в каждом из возможных состояний, чем большая энергия ему соответствует.



И если какое-нибудь состояние существенно выделяется среди прочих низкой энергией, система будет пребывать в нем почти все время, а если изредка и покинет его, то очень ненадолго.

Надо ли говорить, что рассказ обо всех этих подробностях бытия систем молекулярных размеров нам понадобился с вполне определенной целью. Совершенно очевидно, что под системой подразумевается белковая молекула, а различные ее состояния — это различные конформации, которым соответствуют те или иные значения внутримолекулярной энергии...

ОПЯТЬ БИОЛОГИЯ?

Общие контуры нашей задачи становятся все более отчетливыми: нас интересуют устойчивые состояния (конформации) белковой молекулы. Но все это время как бы за кадром остается один очень важный момент: какое значение имеет то обстоятельство, что белок — молекула «биологическая»? Чем она отличается от всякой другой?

Как мы уже знаем, этот вопрос является даже основой для странных философских изысканий: а вдруг молекула белка и в самом деле, как предполагали доктор Бауман и его современные единомышленники, обладает сознанием?

Любителей дискуссий в таком стиле мы вынуждены разочаровать: вместо захватывающего рассказа о коварстве и любви белковой глобулы нам придется заняться сухими и вполне материалистическими рассуждениями. И это будет тем более тягостным, что начать их придется с введения нового физического и даже математического понятия — локального минимума энергии внутримолекулярных взаимодействий.

Объяснить, что это такое, можно многими способами, но ни один из них не отвечает в полной мере требованиям наглядности и доступности, которые предъявляет избранный нами жанр. Можно, например, красочно описать идеально ровную площадку для игры в гольф, по которой неторопливо, заранее обдуманным маршрутом шествуют почтенные джентльмены с клюшками, стараясь как можно меньшим числом ударов загнать мяч в одну из многочисленных лунок. Но стоит ли —

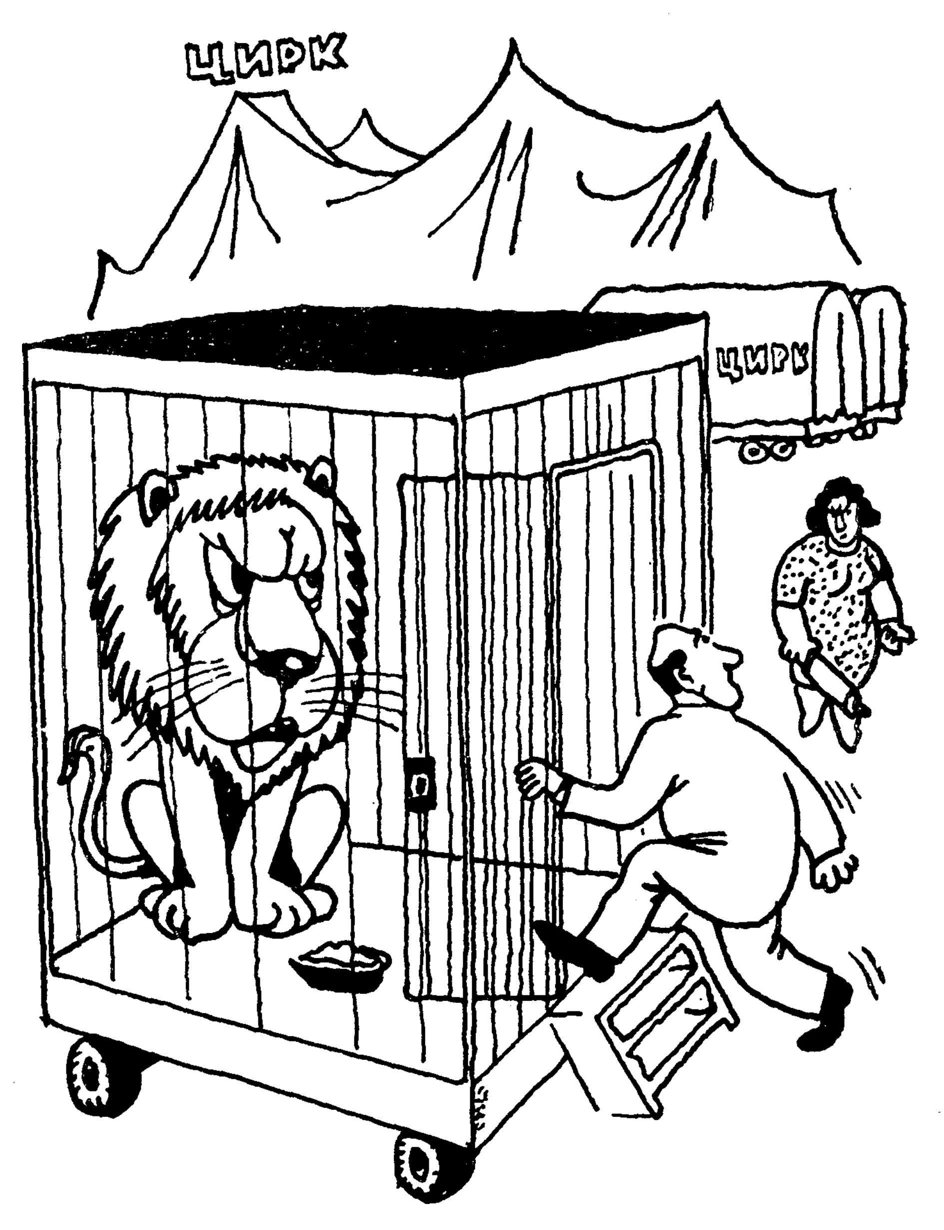
все равно это роскошное описание послужит лишь иллюстрацией тому обстоятельству, что потенциальная энергия мяча при попадании в лунку изменяется (уменьшается) тем более, чем глубже лунка. При выкатывании мяча из каждой такой лунки необходимо затратить некоторую энергию — в таких случаях говорят еще, что каждая лунка соответствует локальному минимуму потенциальной энергии мяча.

Можно, далее, представить себе синоптическую карту СССР, которую иногда показывают в телевизионной программе «Время» сотрудники Гидрометцентра: на ней почти всегда можно разглядеть замкнутые районы (например, Якутию), где температура значительно понижена — это тоже области локальных минимумов, но уже, естественно, температуры.

Ну и, наконец, можно сообщить читателю, что существуют многие (это важно — именно многие) конформации молекулы, в которых любое малое изменение какого-то из углов внутреннего вращения неминуемо приведет к увеличению энергии внутримолекулярных взаимодействий; каждая такая точка соответствует локальному минимуму этой энергии. Стоит отметить также, что в каждом локальном минимуме энергии внутримолекулярных взаимодействий равнодействующие всех сил, приложенные к каждому из атомов, равны нулю.

Беспомощность этих определений понятия «локальный минимум» довольно очевидна; легким утешением для нас может служить существование даже в очень серьезных курсах «шедевров» и получше. Скажем, в одном из учебников геодезии читателю доверительно сообщается: «Земля имеет форму геоида», что в переводе с обожаемого научными работниками греческого языка означает всего-то навсего: «Земля имеет форму землеподобного тела». Смеем надеяться, что наши определения все же чуточку отличаются в лучшую сторону и дают хоть какое-нибудь представление о минимуме внутримолекулярной энергии, который играет столь большую роль в задачах расчета структуры белковых молекул и в объяснении ряда их важнейших свойств.

Итак, белковая молекула может в принципе принимать очень много форм (структур), в которых внутримолекулярные силы, действующие на любой атом, уравновешивают друг друга, и каждому такому состоянию (конформации) соответствует локальный минимум энер-



гии. Очевидно, значение энергии в различных локальных минимумах может быть различным, причем, как мы установили чуть ранее, вероятность пребывания молекулы в каждом из этих состояний тем больше, чем ниже соответствующая ему энергия.

Попробуем теперь рассматривать конформации, соответствующие различным локальным минимумам, считая, что существуют только эти конформации: промежу-

точным соответствуют очень высокие значения энергии, и такие структуры встречаются крайне редко. Если бы нам удалось заснять отдельную молекулу на кинопленку и подсчитать, с какой частотой появляются в кадре отдельные конформации, чаще любой другой, очевидно, встречалась бы конформация с наинизшей энергией (точно так же в настоящем кинофильме кинозвезда мелькает на экране намного чаще, чем статисты, занятые в эпизодах). Зададимся теперь вопросом: насколько чаще?

Ответ как будто не вызывает трудностей: тем чаще, чем сильнее выделяется эта конформация среди других по энергии, причем нарастает это преимущество, как мы помним, в геометрической прогрессии. Однако при более тщательном просмотре нашего фильма из жизни молекулы оказывается, что надо принимать во внимание и другие обстоятельства.

Проиллюстрируем их следующим примером. В некотором учреждении уборщица ежедневно подметает несколько комнат, среди которых одна заметно выделяется по величине (пусть это будет для определенности директорский кабинет). Слоняясь по учреждению, мы с разной вероятностью можем застать ее в каждой из комнат, причем ясно, что вероятность эта тем выше, чем больше площадь помещения (если не вдаваться в подробности относительно количества и характера мусора, оставляемого в каждой комнате). Следовательно, застать уборщицу именно в директорском кабинете вероятнее, чем в любой из прочих комнат в отдельности.

Однако, насколько велика абсолютная вероятность ее нахождения именно в директорском кабинете, зависит не только от амбиций директора, то есть от того, во сколько раз его кабинет просторнее каждой отдельной комнаты, но и от количества, а главное, площади остальных комнат. Нетрудно убедиться, что эта вероятность будет равна доле, приходящейся на кабинет, общей площади всех помещений.

Эта притча об уборщице имеет самое прямое отношение к нашей задаче. Как мы уже писали, молекула полимера способна принимать множество равновесных конформаций; какой-то из них обязательно будет соответствовать самое низкое значение энергии. Значит ли это, что молекула будет пребывать преимущественно в этой конформации?

И да, и нет: она будет наверняка оказываться в ней чаще, чем в любой другой, но вовсе не обязательно чаще, чем во всех остальных, вместе взятых. В силу различий в уровнях энергии частота реализации этой структуры может быть, скажем, в пять раз выше любой из тысячи структур с большей энергией, но на самом деле эта конформация молекулы появится в кадре нашего «полимерного» фильма довольно редко. А если число структур молекулы, сравнимых по энергии с наиболее стабильной, не тысяча, а миллионы, миллиарды? (Впрочем, здесь нам пришлось бы оперировать цифрами астрономическими, ибо именно такими цифрами выражается количество возможных конформаций достаточно длинной молекулы полимера.) Выходит, «лицо» конформации с наинизшей энергией попросту затерялось бы на экране среди тысяч «лиц» конформаций-статистов.

Самое же интересное, что с обыкновенными полимерами, не белками, так все и обстоит на самом деле. Молекулы в растворах обычно не принимают одной, строго определенной структуры, а пребывают в форме так называемого «статистического клубка»: неупорядоченной, постоянно изменяющейся конформации. Конечно же, молекула полимера имеет какую-то структуру, отличающуюся от прочих более низкой энергией, однако отличие не настолько велико, чтобы обеспечить ей четкое преобладание на фоне других, хотя и менее стабильных, конформаций.

Вот мы и подошли вплотную к объяснению таинственного смысла «биологичности» белковой молекулы. Никакой романтики или, упаси боже, мистики здесь нет, хотя присущая белкам и только им способность самопроизвольно сворачиваться в одну-единственную, строго определенную пространственную структуру достойна всяческого удивления. Ибо в этой способности и заключается одно из главнейших отличий белков от прочих полимеров.

Происходит такое самопроизвольное сворачивание потому, что в случае белковой молекулы структура с наименьшей энергией очень уж резко выделяется среди прочих; различие в энергии между этой структурой и ближайшей к ней столь велико, что всякая конкуренция со стороны прочих конформаций полностью исключается, несмотря на очень большое их количество. Иными словами, фильм из жизни молекул белков, а не просто

полимеров, превратился бы, по существу, в «фильм одного актера».

Чтобы дополнительно проиллюстрировать эту ситуацию примером из практики нашей знакомой уборщицы, придется бросить ее на наведение порядка, скажем, в крытых теннисных кортах, где, помимо самих площадок, есть лишь несколько десятков крошечных кабин-раздевалок. Ясно, что подавляющую часть времени уборщица будет работать на площадках...

Нам осталось выяснить последний вопрос: как же все-таки получилось, что белки столь разительно отличаются от всех прочих полимеров?

Если помните, в начале главы мы позволили себе слегка позлословить насчет всякой белково-биохимической мистики. Возможно, читатель воспринял наше злословие несколько абстрактно: в конце концов, вся эта история с доктором Бауманом происходила очень давно, а с мистером Бакстером — очень далеко. Но вот совсем недавно, в 1971 году, да и не очень далеко, в Москве, издана книга, относящаяся к жанру так называемой научно-фантастической литературы. (Возможно, впрочем, что уточнение «так называемая» следовало бы в этом случае поставить перед «литература».) В одном из рассказов этой книги выведен некий академик, который... однако, лучше процитируем:

«— Сколько научно-исследовательских тем выполняет ваш коллектив?

— Одну.

— Какую?

— Синтез живого белка».

И далее:

«...— Более того, вам чертовски повезло! Живой белок уже синтезирован.

Я вскочил на ноги и схватил его тонкие руки».

Отметив не без удовлетворения, что фамилия академика — Брайнин — в справочниках АН СССР не значится, смело подчеркнем еще раз: выражение «живой белок» попросту бессмысленно, хотя в очень многих отношениях белковые молекулы совершенно не похожи на синтетические («неживые»?) полимеры.

Причина этого отличия обусловлена, как мы уже писали, двумя предыдущими этапами биологического кодирования: тем, что молекула белка образована вполне определенной последовательностью аминокислотных

остатков; теперь мы можем добавить: последовательность эта подобрана таким образом, что обеспечивает возникновение системы внутримолекулярных взаимодействий, которые стабилизируют, цементируют некоторую избранную конформацию молекулы, или, что то же самое; резко понижают ее энергию по сравнению со всеми прочими конформациями. Можно сказать (и так действительно говорят), что третичной структуре молекулы белка соответствует единственный — глобальный — минимум внутримолекулярной энергии.

Итак, система внутримолекулярных взаимодействий определяется аминокислотной последовательностью молекулы. Факторы же, которыми, в свою очередь, определяется аминокислотная последовательность, мы уже знаем. И на основании этого знания утверждаем: здесь кончается компетенция физики. Блудные сыновья возвратились в лоно биологической проблематики. Ирония судьбы не имеет к этому внешне парадоксальному факту никакого отношения: всякая по-настоящему корректно поставленная физическая задача из области молекулярной биологии неминуемо должна нести неизгладимое клеймо «биологичности». Одним словом, как говорили в начале прошлого века ирландские бедняки, «единственное место в Ирландии, где можно сколотить капитал, — это Америка».

ГЛАВА 4. ХОРОШАЯ ПРОФЕССИЯ: КОНФОРМАТОР

Еще при составлении общего плана книги у авторов возникли разнообразные сомнения по поводу этого заголовка. Перед мысленным взором возникают другие заголовки: «Жаргону — нет!», «О конформаторах, фиттингах и интерфейсах». И горько, горько сознавать авторам статей с такими заголовками, что в то время, как лучшая часть научной общественности самоотверженно борется за очищение научно-технического лексикона от плевелов — англицизмов, латинизмов и т. д., находятся отдельные отщепенцы, которые не только продолжают низкопоклонствовать перед иноязычной терминологией, но и пытаются расширить круг научных понятий за счет сомнительных нововведений, совершенно чуждых нашему великому языку.

Вот такого сорта совместное видение посетило нас в какой-то момент. Стыдливо спрятав глаза, мы принялись было соображать, чем бы заменить термин «конформатор», который, как нам только что казалось, вполне правильно отражает понятие «человек, занимающийся исследованием возможных конформаций молекулы». Не называть же его, в самом деле, начисто скомпрометированным словом «конформист»! Но с другой стороны, ни одна из десятков официальных научных специальностей, перечисленных, например, в длинном списке, опубликованном Высшей аттестационной комиссией, нам не подошла: сказалась извечная проблема «на стыке наук», жалобы на которую мы уже неоднократно приносили читателю. А уж если ВАК не в состоянии помочь... Короче говоря, мы собрали остатки профессионального мужества и очертя голову решили и далее употреблять как в литературной, так и в устной речи слово «конформатор».

В конце концов, любому патриоту своей профессии будет близким и понятным желание конформаторов каким-то образом самоутвердиться, постараться выделить свою специальность среди прочих. В особенности простительно это авторам научно-популярной книги, кото-

рые в силу стечения обстоятельств уже довольно давно превратились в профессиональных конформаторов. Что же до всяких там галлицизмов, засоряющих язык, то нам остается уповать на поддержку и солидарность Пушкина, отказавшегося в свое время описать наряд Евгения Онегина, ехидно заявив:

...Но «панталоны», «фрак», «жилет» —
Всех этих слов на русском нет,
А вижу я, винюсь пред вами,
Что уж и так мой бедный слог
Пестреть гораздо б меньше мог
Иноплеменными словами,
Хоть и заглядывал я встарь
В Академический словарь.

ГИБКОСТЬ БЕЛКОВОЙ МОЛЕКУЛЫ

Может показаться, что мы уделяем слишком уж большое внимание вопросам терминологии. В конце концов, не столь важно, как называется та или иная научная специализация и тем более профессия людей, работающих в этой области. Важно другое: в чем состоит их деятельность и какие результаты получены к настоящему времени?

Мы подошли к рассказу о том, как решается задача теоретического отыскания пространственной структуры белков и пептидов. Именно решается, то есть находится в стадии решения. Давайте наконец взглянем, что же удается рассчитать бравым конформаторам?

Формулировка, заметьте, несколько настораживающая. Как видно, не столь уж хорошо обстоят дела, если приходится рассчитывать то, что удается, вместо того, что хотелось бы. Как еще говорят, ищем не там, где потеряли, а там, где светло.

Ну что ж, есть, по-видимому, доля справедливости и в таком предположении. Действительно, хотелось бы конформаторам решать задачи гораздо большего масштаба, представляющие непосредственный интерес для выяснения животрепещущих молекулярно-биологических проблем, но это им пока не по зубам. Однако, подчеркнем еще раз, именно пока. Поскольку в будущем, мы твердо надеемся, эти задачи разрешить все же удастся. А путь в это (по-видимому, все же не очень отдаленное) будущее, путь к чтению третичной, пространствен-

ной структуры белковой молекулы по ее аминокислотной последовательности приходится нащупывать сейчас на самых разнообразных направлениях, рассматривая множество мелких, частных задач, решение которых несет нам — и то далеко не всегда — только очень малую крупицу полезных сведений о способе и механизмах, лежащих в основе самопроизвольной пространственной укладки молекул белков.

Продвижение вперед идет очень маленькими, очень неуверенными шажками, временами возникающие неумеренные надежды сменяются горькими разочарованиями. Порой конструктивный, «рабочий» пессимизм перерастает в отчаяние: нет-нет кто-нибудь из конформаторов выскажется в том смысле, что взялись мы-де за принципиально неразрешимую задачу, что все это слишком сложно и для наших маломощных вычислительных машин, и для наших примитивных умов...

Позвольте, последнее ведь где-то уже было. Ну конечно, Г. Уэллс, «Машина времени». Путешественник во времени рассказывает о том, как его машина, позволяющая перемещаться в прошлое и будущее, попала в руки морлоков — отдаленных обезьяноподобных потомков человека, обитающих под землей. «Морлоки даже разбирали машину по частям, стараясь своим слабым разумом понять ее назначение».

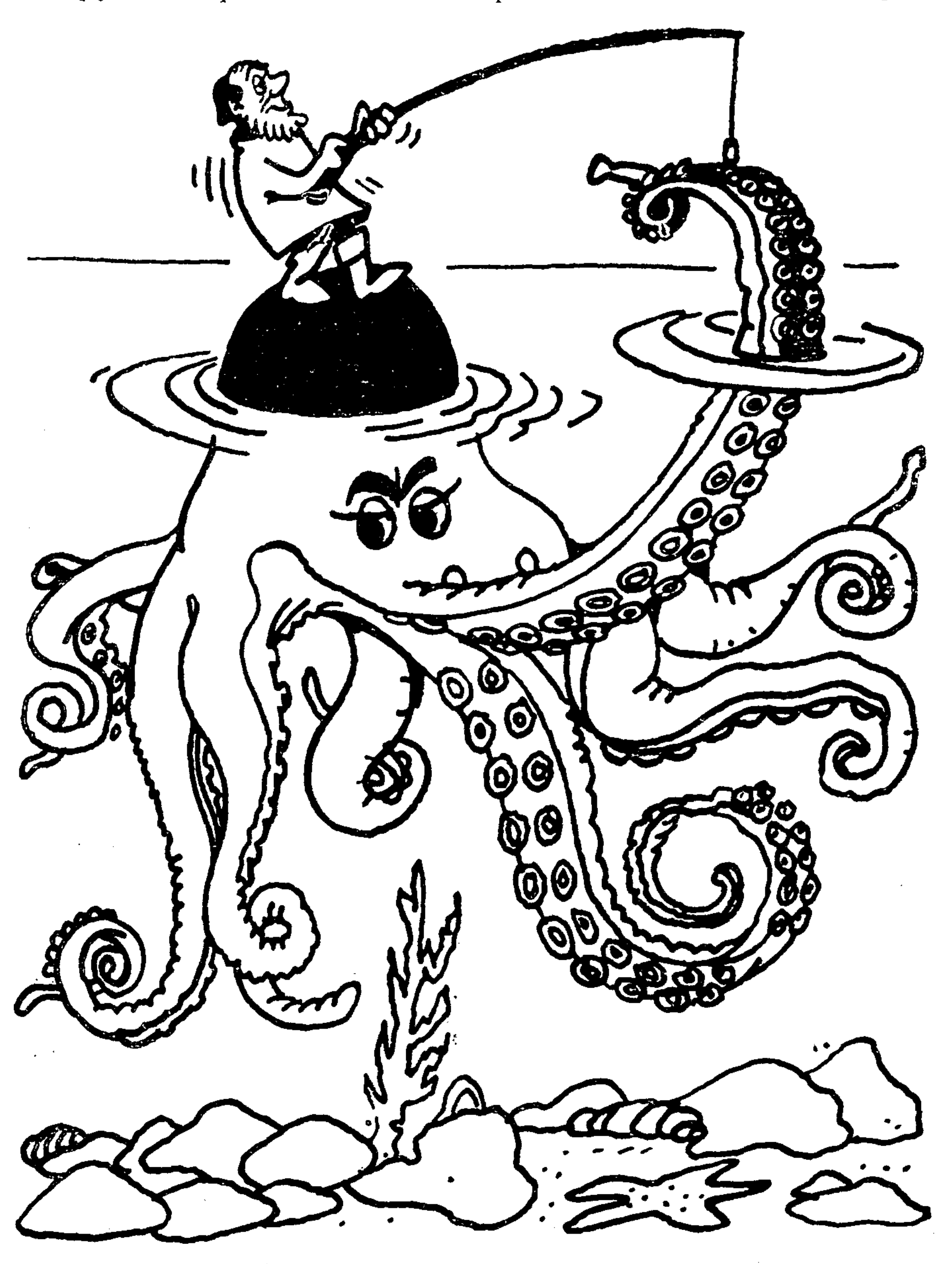
Пытаясь своим слабым разумом понять назначение... Нет, нет, это только минутная депрессия. Как ни скромны итоги каждой очередной попытки, они все же хоть немножко прибавляют уверенности в конечном успехе, становятся еще одним кирпичиком, использованным при возведении здания теории третичной структуры. Общие контуры этого здания еще совершенно неясны, но о некоторых деталях можно кое-что уже сказать.

Начнем с самой элементарной проблемы: гибкости белковой цепи. Можно предположить, что в зависимости от того, какие именно аминокислотные остатки входят в те или иные ее участки, должна различаться также и гибкость этих участков. В принципе гибкость белковой молекулы обусловлена возможностью вращения отдельных ее частей вокруг некоторых валентных связей.

При таком вращении происходит взаимное сближение или удаление каких-то атомов, что и определяет их притяжение или отталкивание в зависимости от разделяющего их расстояния, сорта атомов, наличия электриче-

ского заряда, — словом, смотри предыдущую главу. В силу межатомного взаимодействия, и прежде всего именно в силу атом-атомного отталкивания, вращение вокруг отдельных связей оказывается более или менее «заторможенным»: существуют такие положения, при которых энергия отталкивания очень велика.

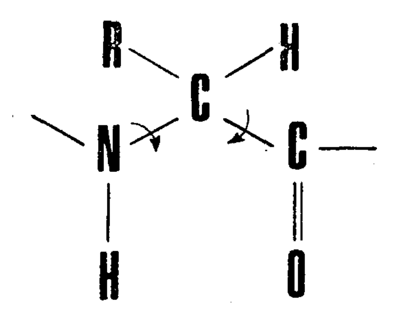
Поскольку же ближайшее атомное окружение связей, вокруг которых возможно вращение, может быть раз-



ным у различных аминокислотных остатков, естественно, неодинаковой оказывается также и степень «заторможенности».

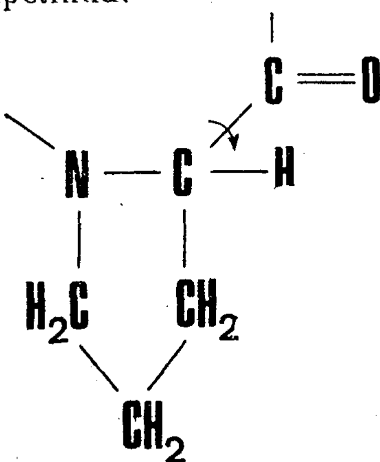
Внутримолекулярные ситуации, при которых межатомное отталкивание велико, не могут реализоваться в действительности (почему именно, мы уже говорили) и называются стерически запрещенными. Это означает, что в результате вращения вокруг определенной связи две разделяемые ею части молекулы могут принимать друг относительно друга не все возможные положения, допускаемые таким вращением, а лишь некоторые из них, так называемые «стерически разрешенные». И конечно, можно ожидать, что наборы стерически разрешенных положений будут различаться от остатка к остатку.

Если рассмотреть элементарное звено белковой цепи, соответствующее некоторому аминокислотному остатку (так называемую дипептидную единицу), окажется, что вращения в главной цепи возможны вокруг двух связей:



(Буквой R здесь обозначена боковая цепь аминокислотного остатка.)

Сразу же можно указать на исключение из этого правила — остаток пролина:



в котором вращение вокруг связи N — C невозможно: определенный угол поворота зафиксирован жестким кольцом. В месте включения этого остатка белковая цепь оказывается, таким образом, более жесткой.

Напротив, у остатка глицина доля стерически разрешенных конформаций высока, поскольку роль бокового радикала выполняет «маленький» атом водорода. И если пролин — наименее гибкий остаток, то глицин — наиболее гибкий из всех двадцати.

Все это, повторяем, можно сообразить сразу, безо всяких расчетов, лишь взглянув на химические формулы. А вот точное определение степени и, главное, характера гибкости каждого остатка, его возможности принимать определенные конформации, — это уже требует расчета. И именно описание «конформационной гибкости» отдельных остатков оказалось первой задачей теоретического конформационного анализа белков, задачей, которая была разрешена без особого труда, хоть и не обошлось в среде конформаторов без споров о том, какой из остатков более, а какой менее гибкий. Споры эти, между прочим, как две капли воды напоминали перебранку, подслушанную двумя героями И. Ильфа и Е. Петрова в месткоме некоего учреждения:

«— ...Лыжная вылазка проведена недостаточно. А почему, товарищи? Потому что Зоя Идоловна проявила недостаточную гибкость.

— Как? Это я недостаточно гибкая? — завопила ужаленная в самое сердце Зоя.

— Да, вы недостаточно гибкая, товарищ!

— Почему же я, товарищ, недостаточно гибкая?

— А потому, что вы, товарищ, совершенно негибкая.

— Извините, я чересчур, товарищ, гибкая.

— Откуда же вы можете быть гибкая, товарищ?»

И еще много часов спустя из дальней комнаты слышались голоса:

— Я, товарищ, чересчур гибкая!

— Какая же вы гибкая, товарищ?

До такого накала страстей среди конформаторов, правда, не доходило, но смысл некоторых дискуссий о расчетных оценках конформационной подвижности различных аминокислотных остатков, вне всякого сомне-

ния, можно было бы передать примерно теми же выражениями:

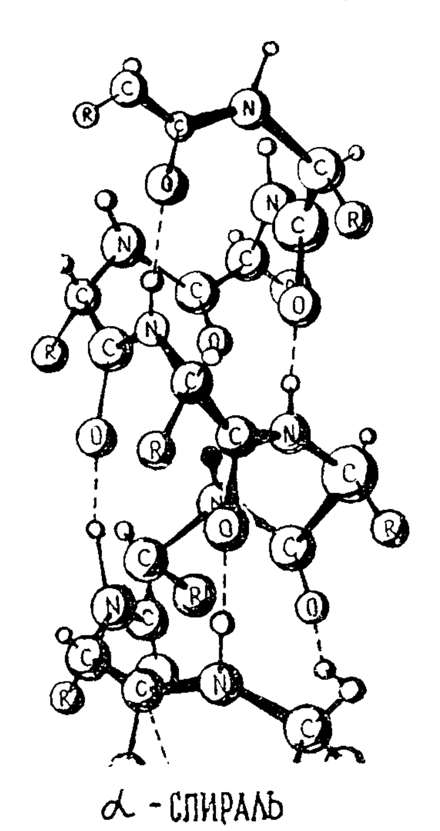
— А я вам говорю, товарищ, что дипептидная единица аспарагина более гибкая, чем аланина!

— Откуда же она может быть гибкая, когда она совершенно негибкая, товарищ?

(Не следует считать пространное отступление исключительно порождением желчного нрава авторов: напротив, оно скорее относится к разряду лирических воспоминаний. Ведь конформационные расчеты дипептидных единиц и споры на эту тему отшумели, по меркам современной молекулярной биологии, очень давно, лет пять тому назад, и, стало быть, представляют собой незабвенное босоногое детство теоретического конформационного анализа пептидов и белков. А об этой идиллической поре, когда казалось, что значительная часть проблемы поиска третичной структуры белка сводится к расчету стабильных структур дипептидных единиц аминокислотных остатков, авторам всегда приятно вспомнить. Тем более что и сейчас нет-нет, да и появится в каком-нибудь научном журнале статья, рассказывающая об очередном варианте расчета какой-либо дипептидной единицы. Непосредственность и эмоциональность, сопровождающие зачастую подобные статьи, близки и понятны чутким сердцам авторов: никому, и даже самым суровым из конформаторов, не хочется расставаться с детством.)

Конформационные расчеты дипептидных единиц — первые робкие попытки подступиться к третичной структуре — принесли все же значительную пользу. На их основе удалось классифицировать основные типы поворотов, изгибов остова белковой цепи в месте включения отдельных аминокислотных остатков. Группа итальянских исследователей даже поспешила назвать такого рода классификацию стереохимическим кодом третичной структуры белка. Что же, стремление придумать еще один молекулярно-биологический код (именно код, это так хорошо звучит!) можно было бы только приветствовать, но использование именно этого термина в данной ситуации неуместно. Под кодированием, как мы помним, обычно понимают способ преобразования определенной информации, а здесь ни о чем подобном речи нет. Правильнее говорить о стереохимическом или кон-

формационном алфавите, на котором может быть записана третичная структура, да и то с известной осторожностью: расчеты дипептидных единиц показывают, что такой алфавит описывает структуру лишь приближенно, с точностью до какого-то интервала «разрешенных» межатомными взаимодействиями значений углов внутреннего вращения.

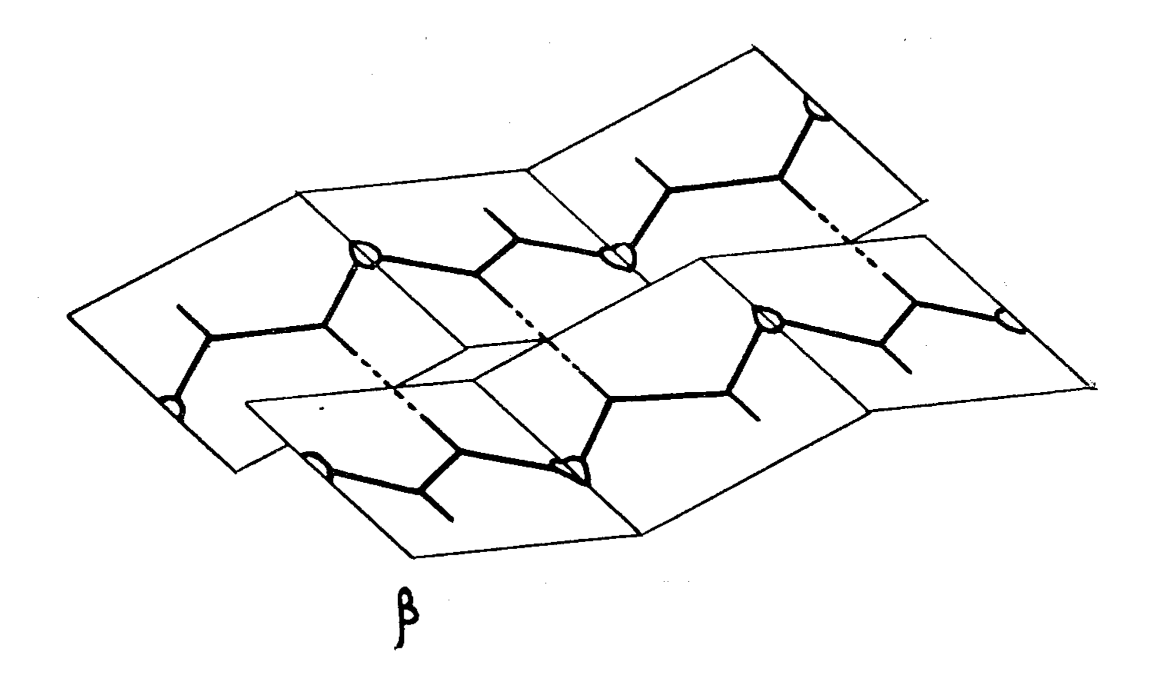


α - СПИРАЛЬ

Для большинства остатков характерны два основных типа изгиба остова белковой цепи, или, точнее говоря, два типа сравнительно стабильных конформаций.

Третий основной тип конформаций остова менее стабилен — по данным расчета, ему соответствуют довольно высокие значения энергии. Ну и, разумеется, есть исключения из общего правила «трех конформаций»: остаток глицина, конформационная подвижность которого, как уже говорилось, намного больше, чем у прочих остатков, и пролин, для которого возможны лишь два основных типа конформаций.

Если в полипептидной цепи какой-нибудь из этих типов конформаций повторяется у всех остатков подряд, получаются периодические структуры, найденные Л. Полингом, — о них уже неоднократно вспоминалось в предыдущих главах. Два самых стабильных типа конформаций соответствуют вытянутой слоисто-складчатой структуре (β-структуре) и правозакрученной α-спирали; третья, менее стабильная, конформация порождает левозакрученную α-спираль. И действительно, как показывает эксперимент, цепочки полипептидов гораздо охотнее сворачиваются в виде именно правой α-спирали. Причем в правую форму сворачиваются полипептиды, образованные остатками L-аминокислот; если же для их построения использованы D-аминокислоты, более стабильной становится левая α-спираль. И это обстоятельство также подтверждено расчетом.



β

(Между прочим, уже на основании этих результатов можно было бы высказать кое-какие соображения по поводу асимметрии аминокислот, образующих белки; мы, однако, отложим этот вопрос до следующей главы, а сейчас продолжим разговор о расчете пространственной структуры белков.)

Итак, расчет позволил классифицировать возможные способы изгиба остова полипептидной цепи, характерные для отдельных аминокислотных остатков. Помимо этого, оказалась возможной такая же точно классификация конформаций боковых радикалов всех остатков — разработка конформационного алфавита третичных структур белков была тем самым полностью завершена. «Победа!» — следовало бы воскликнуть конформаторам, но, повторяем, иллюзиям детства суждено было рассеяться очень скоро.

ПОДСЧИТАЛИ — ПРОСЛЕЗИЛИСЬ

Горестный перечень разочарований, постигших конформаторов на этапе, завершившемся созданием конформационного алфавита, начнем с замечания о том, что этот алфавит оказался довольно громоздким: по объему символов он скорее напоминает китайскую азбуку, чем какую-либо из европейских. В самом деле,

рассмотрим внимательно остаток аминокислоты аргинина:

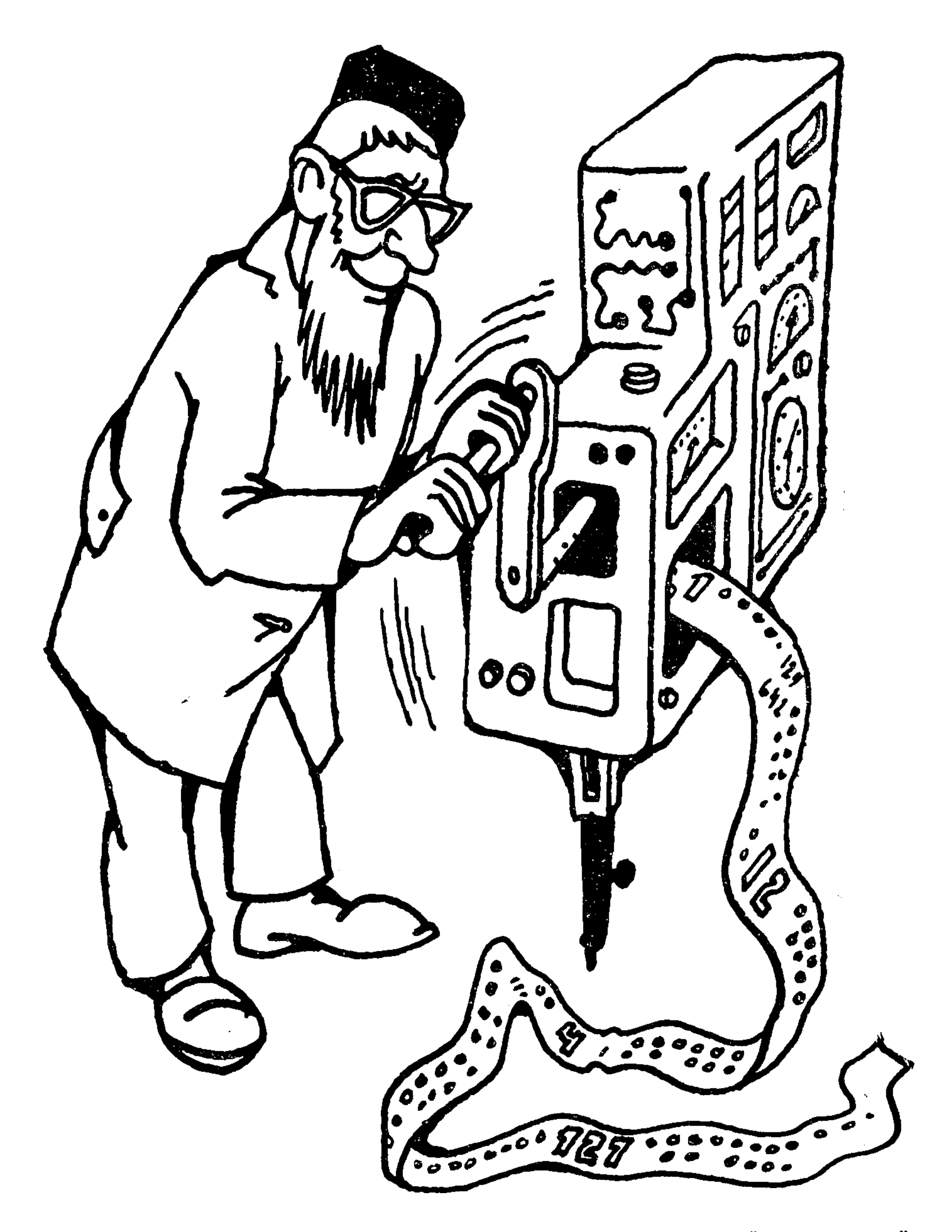
$$
\begin{array}{l}
-NH \\
\;\;\downarrow \\
\;\;CH \rightarrow CH_2 \rightarrow CH_2 \rightarrow CH_2 \rightarrow NH - CH\begin{array}{l} \nearrow NH_2 \\ \searrow NH_2 \end{array} \\
\;\;\downarrow \\
-CO
\end{array}
$$

Как мы уже писали, возможны три типа стабильных конформаций пары углов внутреннего вращения в основной полипептидной цепи; кроме того, каждый из углов внутреннего вращения в боковой цепи (а их всего четыре — напоминаем, что вращение возможно вокруг каждой одинарной связи) может в любой из этих ситуаций принимать одно из трех «разрешенных» значений. А это значит, что всего остаток аргинина может иметь $3 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 3 = 243$ сравнительно устойчивых конформации!

Правда, для других аминокислот (за исключением лизина) это число заметно поменьше, но все же общее количество подлежащих рассмотрению типов конформаций всех остатков приближается к тысяче.

Допустим, однако, что число возможных конформаций каждого остатка в среднем всего десять. Каков же окажется объем вычислений, соответствующих задаче расчета структуры белковой молекулы — пусть даже не очень большой, всего-то из ста аминокислотных остатков?

Вспомним, что наша задача будет состоять в том, чтобы из всех возможных конформаций молекулы выбрать ту, которой соответствует наименьшая энергия внутримолекулярных взаимодействий, и что сосчитать эту энергию на основе попарно-аддитивного приближения в принципе не очень сложно. Дело только за тем, чтобы прилежно перебрать все конформации молекулы, представляющие собой все возможные сочетания конформаций образующих ее остатков, каждый раз вычисляя величину соответствующей энергии внутримолеку-



лярных взаимодействий, и по завершении этой нехитрой работы мы будем точно знать наиболее стабильную конформацию.

Ну что ж, в прилежании биологам как будто нельзя отказать, можно бы, кажется, и приняться за дело. Каждый остаток, значит, может принимать одно из десяти состояний, а всего остатков — сто. Если состояния отдельных остатков пронумеровать цифрами от 0 до 9,

каждая конформация всей молекулы может быть условно обозначена каким-то стозначным числом:

937052... 362.

Предположим теперь, что вычисление энергии внутримолекулярных взаимодействий в каждой конформации занимает одну секунду. Это, конечно, чудовищный обман — с учетом всех обстоятельств такой расчет должен длиться часами или даже сутками на самой современной машине. Но не будем тем не менее мелочными, итак, одна секунда. Следовательно, для перебора всех возможных конформаций стоостаточной белковой молекулы нам понадобится $10 \times 10 \times 10 ... \times 10 = 10^{100}$ секунд.

Если бы авторы были драматургами и писали пьесу из жизни конформаторов (в отличие от популярных ныне драм и комедий из жизни студентов, сталеваров и строителей такая пьеса, несомненно, была бы трагедией), последнее утверждение предшествовало бы авторской ремарке «немая сцена». В самом деле, мы опять упираемся в астрономические цифры, которым невозможно даже подобрать наглядного сравнения. Право же, временами кажется, что определение «астрономические» не имеет никакого отношения к очень большим цифрам и что с гораздо большим основанием их следовало бы называть «молекулярно-биологическими». Ведь цифры типа 10^{100} и т. п., то и дело фигурирующие даже в нашем сравнительно лаконичном повествовании, в обычной записи не уместились бы в одну, а то и в две, и в три строки!

Ибо что в действительности представляет собой промежуток времени в 10^{100} секунд, необходимый, как мы только что выяснили, для расчета третичной структуры молекулы белка? Трудно даже ответить, что он собой представляет в сравнении, скажем, с сутками, в которых всего-то около 81 тысячи секунд (попробуйте как-нибудь сосчитать до 81 тысячи — сами убедитесь). Пусть даже для простоты счета не 81, а 100 тысяч — то есть 10^5. Тысяча суток — это примерно три года, 10^8 секунд, триста лет; тем самым это всего лишь 10^{10} секунд — величина, которую по-прежнему невозможно сколько-нибудь наглядным образом сопоставить с интересующими нас 10^{100}... (Правда, вот пример из «Занимательной алгебры» Я. Перельмана: невероятно огромное число пшеничных зерен, которое попросил в награду легендар-

ный изобретатель шахмат, составляет $2^{64}-1$, то есть около 10^{19}. Возведя это число в пятую степень, мы приблизимся к 10^{100}, но опять-таки только в чисто математическом смысле: понимание истинных масштабов такой величины по-прежнему лежит за границами постижимого.)

Выходит, повторяется прежняя ситуация: схема расчета третичной структуры формулируется вполне ясно, но ничуть не менее ясно и то, что реализовать эту схему практически совершенно немыслимо. И опять перед молекулярными биологами (точнее, перед той их частью, которую мы уже привыкли именовать конформаторами) возникает вопрос: что же делать? Неужели и попарно-аддитивному расчету окончательно недоступны интересующие их задачи?

Профессиональная амбиция толкает нас на запальчивое восклицание:

— Конечно, доступны!

Но — что поделать! — единственным абсолютно убедительным аргументом, подтверждающим такое мнение, может явиться успешный расчет третичной структуры молекулы какого-нибудь белка. До сих пор этого не удалось сделать никому. И все же смеем утверждать: дело к этому идет.

Уже рассчитаны структуры нескольких биологических пептидов — этаких сверхминиатюрных белочков, по «белковым» меркам просто обрывков: 3, 8, 9, 10 остатков... Но ведь это уже молекулы, содержащие до полутора сотен атомов! Расчет каждого такого соединения был очень труден, временами, казалось, выполнялся на пределе возможностей теоретического конформационного анализа, но, самое главное, давал верные результаты, соответствующие имеющейся экспериментальной информации о пространственной структуре молекулы. Даже в этих сравнительно простых случаях решить задачу простым перебором всех мыслимых конформаций оказалось невозможным — слишком уж велико их число. Зато удалось установить некоторые способы исключения из рассмотрения части структур, в отношении которых можно с уверенностью утверждать, что они не могут войти в число наиболее стабильных.

Словом, как пишут журналисты, специализирующиеся на производственной тематике, накоплен большой положительный опыт, и можно надеяться, что рано или

поздно конформаторы разрешат проблему «молекулярно-биологических» чисел. В конце концов, удается же карточному шулеру средней руки составить нужную ему в данный момент игры комбинацию из 52 карт колоды, а ведь для полного перебора всех возможных комбинаций из 52 карт требуется не менее 10^{68} операций (по оценке У. Эшби, виднейшего английского кибернетика, который в соответствии со своими профессиональными склонностями называет числа такого порядка комбинаторными). Конечно, конформаторам, за плечами которых всего несколько лет исследований, далеко до шулеров, опирающихся на многовековой опыт своей почтенной специальности, но ведь лиха беда начало...

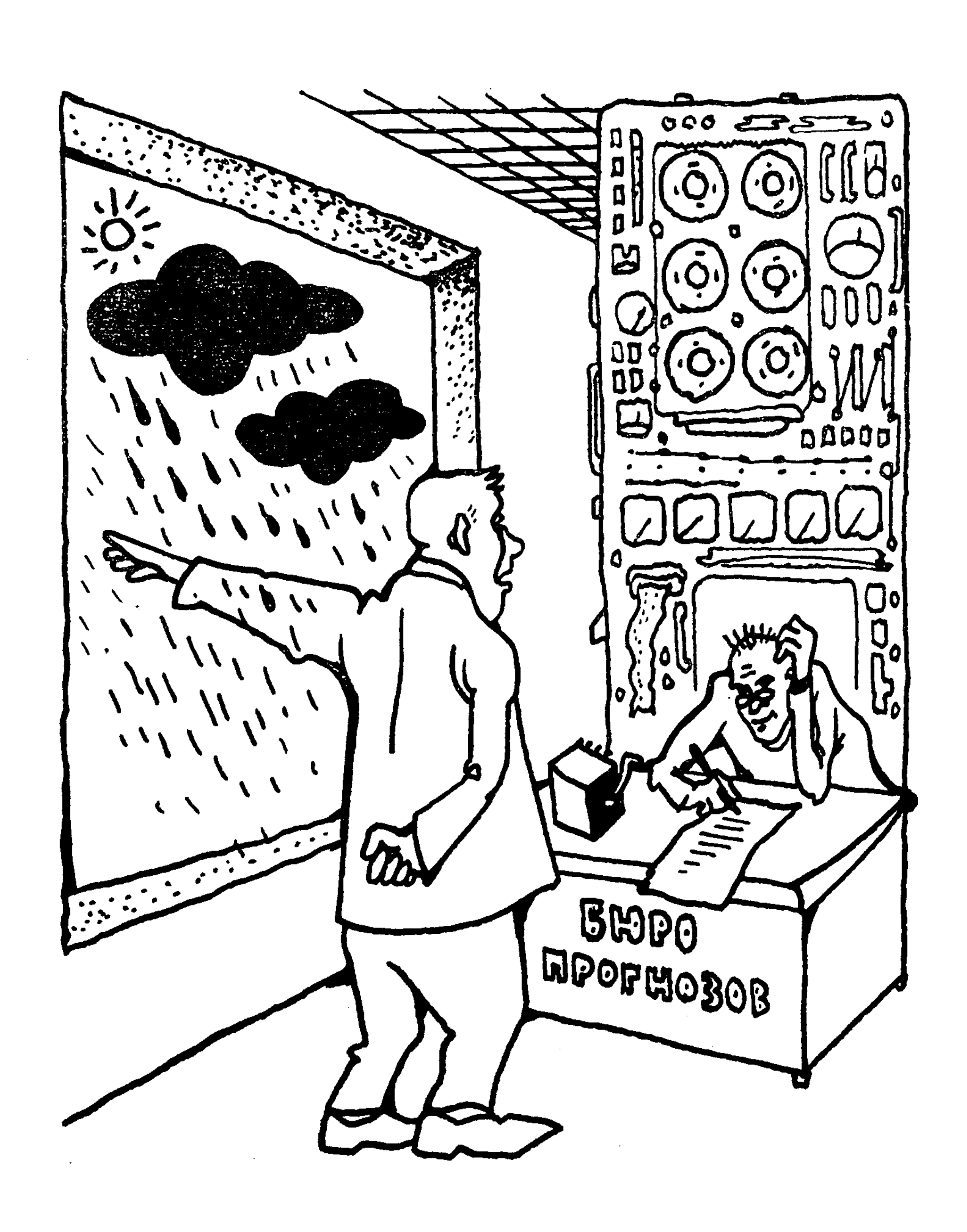
СРОЧНО ТРЕБУЮТСЯ КВАЛИФИЦИРОВАННЫЕ ЯСНОВИДЦЫ

Что ж, подумает иной читатель, конформатор — профессия, может быть, и впрямь хорошая, да уж больно хлопотная. Шарахнулся из огня квантовой механики — попал в полымя другой, тоже малообнадеживающей задачи. И вообще в разговорах на эти темы слова «расчет», «задача» постепенно становятся доминирующими, и все реже вспоминается конечная цель, ради которой весь этот расчет затеян. А ведь интересуют-то нас проблемы не вычислительные, а молекулярно-биологические.

Увы, эти упреки не лишены оснований. Действительно, чем дальше мы говорим о попытках расчетных подходов к определению третичной структуры белка, тем больше приходится упоминать о делах чисто вычислительных, то есть отвлекаться проблемами, не относящимися к существу дела. Наверное, и в самом деле будет уместным ограничиться тем, что мы уже рассказали, ибо смысл, основа подхода уже ясны, а решающие успехи, как ни больно в этом признаваться, еще не достигнуты. Многое сделано на этом пути, многое делается именно сейчас, и у нас, конформаторов, как будто нет оснований сомневаться, что расчет третичной структуры белка рано или поздно осуществить все же удастся.

И тем не менее наше повествование о конформаторах и их усилиях на поприще поисков третичной структуры

еще далеко не закончено. Конечно, сравнительно корректному физическому расчету в попарно-аддитивном приближении, не говоря уже о квантовохимических расчетах, такая задача пока недоступна. Но это еще вовсе не повод для того, чтобы сидеть сложа руки у безбрежного моря конформаций (напоминаем: 10^{100}) и ждать подходящей вычислительной погоды. Возможно, имеет смысл попытаться нащупать пути разрешения про-



блемы с помощью более грубых или эмпирических приемов.

Например, совсем недавно прогнозы погоды, выдаваемые профессионалами-метеорологами на вполне научной основе, доставляли гораздо больше удовольствия любителям непритязательных острот, чем людям, которых действительно интересовало, какая же погода будет завтра. Метеорологи ссылались на те же трудности, что ныне конформаторы: в принципе они могут составить уравнения, описывающие развитие атмосферных процессов с очень большой точностью, и даже на срок, значительно превышающий сутки, но какой от этого прок, если их решение требует такого объема вычислений, что точное предсказание погоды на завтра будет получено через недели, месяцы или даже годы!

В самое последнее время положение метеорологов резко улучшилось благодаря широкому применению ЭВМ, хотя любители позлословить насчет эффективности радио- или телепрогнозов погоды все еще не испытывают недостатка в удобных поводах. Продолжая начатое сравнение, мы будем, однако, иметь в виду не современную метеорологию, а метеослужбу, скажем, начала века и вообще прошлых лет, когда ни о каком использовании ЭВМ не было и помина, а досадные ошибки в прогнозах случались намного чаще.

Люди, интересующиеся прогнозами погоды вовсе не по причине праздного любопытства, — моряки, земледельцы, путейцы, — конечно же, нередко страдали от таких ошибок; поэтому даже самые просвещенные из них, не чуждые метеорологической науке, тем не менее охотно пользовались советами бывалых людей, «методы» которых на первый взгляд могут вызвать лишь улыбку: «грач в феврале прилетел — будет дружная весна», «ласточки низко летают — к дождю», «красный закат — значит, похолодает» и т. п. И это еще, можно сказать, точно формулируемые признаки сравнительно с такими, как «поясницу ломит — быть грозе», или просто «чую, сынок, чую»...

Конечно, собрание всяческих подобных этим примет не заменяло научной метеорологии, но как часто они оказывались полезными в тех случаях, когда метеорология была беспомощна!

Точно так же и молекулярные биологи, с надеждой и сочувствием следившие за усилиями конформаторов, пы-

тавшихся нащупать подходы к расчету третичной структуры белка в попарно-аддитивном приближении, начали убеждаться, что ждать придется еще долго.

В то же время для очень многих целей часто нужно было иметь хоть какое-нибудь представление о третичной структуре белков, для которых известна только аминокислотная последовательность. Пусть даже это будет описание очень приближенное, указывающее лишь на какие-то основные элементы пространственной организации глобулы. Пусть методы, используемые для такого предсказания, окажутся эмпирическими, не вполне надежными. Но если они хоть как-то будут «работать», позволяя хотя бы в самом первом приближении читать аминокислотную последовательность на языке пространственной структуры молекулы, — это все же намного лучше, чем ничего!

Вот одна из простейших, казалось бы, проблем: как на основании первичной структуры белковой молекулы ответить на вопрос о том, имеет ли ее глобула (этот термин также используют, говоря о пространственной структуре) округлую форму, близкую к сферической, или несколько вытянутую, скажем, сигарообразную? Оказалось, что приближенный ответ на этот вопрос возможен на основании очень простых рассуждений, которые мы сейчас воспроизведем, пояснив лишь предварительно необходимый для этого новый термин: прилагательное «гидрофобный». С этим понятием связаны некоторые физико-химические эффекты, весьма важные для формирования и существования белковой глобулы.

Части читателей, возможно, появление этого термина в таком контексте покажется странным: как известно, гидрофобия, или водобоязнь,— научное медицинское название бешенства, и словосочетание «гидрофобные взаимодействия», которое появится чуть ниже, вызывает необычные ассоциации.

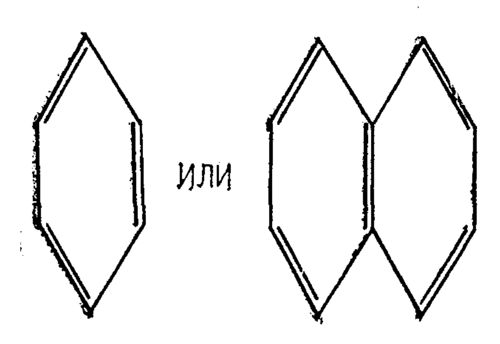
Но речь пойдет о водобоязни совсем иного рода: о хорошо знакомом каждому из нас «нежелании» жирных веществ смачиваться водой. Физическая природа этого явления вкратце такова. На поверхности контакта воды с жиром в прилегающем водном слое образуется упорядоченная, так называемая «льдоподобная» структура. Известно, что образование льда — процесс, требующий затраты энергии; с другой же стороны, как мы помним, всякая система стремится занять положе-

ние, которому соответствует наименьшая энергия. В рассматриваемом случае это означает стремление всемерно ограничить поверхность контакта воды с жирным или — давайте начнем пользоваться введенным термином — гидрофобным веществом.

Капля воды, нанесенная на пластинку парафина, не растекается по ней, а съеживается в округлую чечевичку, и, наоборот, капля жира в тарелке супа стремится принять ту же чечевицеобразную форму, чтобы вода и жир соприкасались поменьше. Можно, конечно, спросить, почему та же водная капля на пластинке парафина не соберется в шарик, тогда она почти совсем не будет соприкасаться с парафином. Вспомним, однако, что для этого ей придется приподнять свой центр тяжести, а это тоже затрата энергии, уже не компенсируемая тем выигрышем, который получается за счет дальнейшего ограничения площади соприкосновения.

Итак, гидрофобность многих веществ — парафина, масел, бензина, полиэтилена — явление, хорошо известное нам из повседневного опыта; к сказанному можно было бы еще добавить, что гидрофобные вещества совершенно нерастворимы в воде, что естественным образом следует из приведенных рассуждений и столь же хорошо подтверждается известными всем примерами.

Какова же химическая природа гидрофобных веществ? Из интересующих нас классов соединений важнейшими являются два: вещества, содержащие длинные фрагменты типа... — CH_2 — CH_2 — CH_2 — ... то есть так называемую алифатическую часть (напомним, что парафины имеют общую формулу $CH_3(CH_2)_n CH_3$), и циклические ароматические соединения, содержащие кольца типа



(попробуйте растворить в воде нафталин!).

Именно такие элементы структуры содержатся в боковых радикалах некоторых аминокислотных остатков:

валина, лейцина, изолейцина, пролина (алифатические цепи), фенилаланина, триптофана (ароматические циклы). Соприкосновение этих боковых групп с водой энергетически «невыгодно», поэтому вполне вероятно предположить, что в белковой глобуле они будут стремиться разместиться внутри глобулы, а наружу будут выставлены хорошо гидратируемые (как бы смачиваемые водой) радикалы. Например, боковой радикал серина представляет собой остаток метилового спирта, боковой радикал аспарагиновой кислоты — остаток уксусной кислоты; оба вещества, как все знают, прекрасно растворяются в воде. Большой гидрофильностью (этот термин, что совершенно очевидно, означает свойство, противоположное гидрофобности) отличаются также остатки аргинина, глутаминовой кислоты, треонина.

Итак, по соображениям стабильности глобулярной структуры гидрофобные остатки должны локализоваться внутри, образуя как бы жирную каплю, защищенную от доступа воды наружным слоем гидрофильных остатков. Такое расположение остатков следует, впрочем, уже из самого факта растворимости белков в воде: будь неполярные остатки снаружи, белки бы в воде не растворялись. Впервые гипотеза о существовании подобного «гидрофобного ядра» глобулы была высказана советскими учеными С. Бреслером и Л. Талмудом еще в 1949 году, когда о пространственном строении белковых молекул не было известно почти ничего. Впоследствии именно такой способ размещения боковых цепей различной природы в глобулах ряда белков был подтвержден рентгеноструктурным анализом, а стремление гидрофобных остатков собраться вместе даже породило не вполне удачный термин «гидрофобные взаимодействия», прочно вошедший в словарь молекулярной биологии.

Одно из следствий описанного строения белковой глобулы можно наблюдать довольно часто — всякий раз, когда вы готовите яичницу. При высокой температуре третичная структура белков разрушается вследствие теплового движения, и гидрофобные радикалы, ранее скрытые от воды гидрофильной «рубашкой», оказываются в контакте с водой. Молекулы белка теряют растворимость, и совершенно прозрачный и вязкий яичный белок (опять эта игра слов!) становится плотной непро-

зрачной массой. (Вспомним, что прозрачность — неотъемлемое свойство всякого истинного раствора.)

Закончив это кулинарное отступление — почти совершенно, впрочем, неизбежное в любом не слишком лаконичном рассказе о строении белков, — вернемся к вопросу, с которого мы начали: можно ли по аминокислотной последовательности белка предсказать, будет ли его глобула близка по форме сфере или какой-нибудь вытянутой фигуре?

Оказывается, с учетом всего, что мы уже знаем о характере размещения гидрофобных и гидрофильных остатков в глобуле, на этот вопрос можно ответить. Впервые такая возможность была указана американским биофизиком Г. Фишером (по слухам, исходящим из непроверенных молекулярно-биологических источников, отцом экс-чемпиона мира по шахматам). Симпатичная наука стереометрия, которая для многих (в том числе и для авторов) служила причиной некоторых затруднений при обучении в средней школе, утверждает, например, что поверхность шара меньше поверхности сигарообразного тела того же объема. С другой стороны, поскольку на поверхности белковой глобулы расположены гидрофильные остатки, а внутри — гидрофобные, это означает, что уже простое сопоставление числа тех и других может служить мерой уклонения формы глобулы от сферической, а с помощью несложных расчетов, доступных тем немногим, кто не окончательно забыл школьный курс геометрии, можно оценить степень вытянутости глобулы.

Кстати, для этого даже не нужно знать текст аминокислотной последовательности белковой цепи — достаточно общего аминокислотного состава молекулы. (Здесь наступило время покаяться в допущенной неточности! Ведь ранее мы утверждали, что третичная структура глобулы определяется системой внутримолекулярных взаимодействий, совершенно игнорируя влияние растворителя — воды. Не вдаваясь в подробности, скажем лишь, что изощренные конформаторы-расчетчики умеют учитывать и взаимодействие молекулы белка с водой.)

Конечно, представление о глобуле как о правильном геометрическом теле очень приблизительно: поверхность глобулы может быть изрезана различными неровностями, иметь изогнутую форму, короче — напоминать

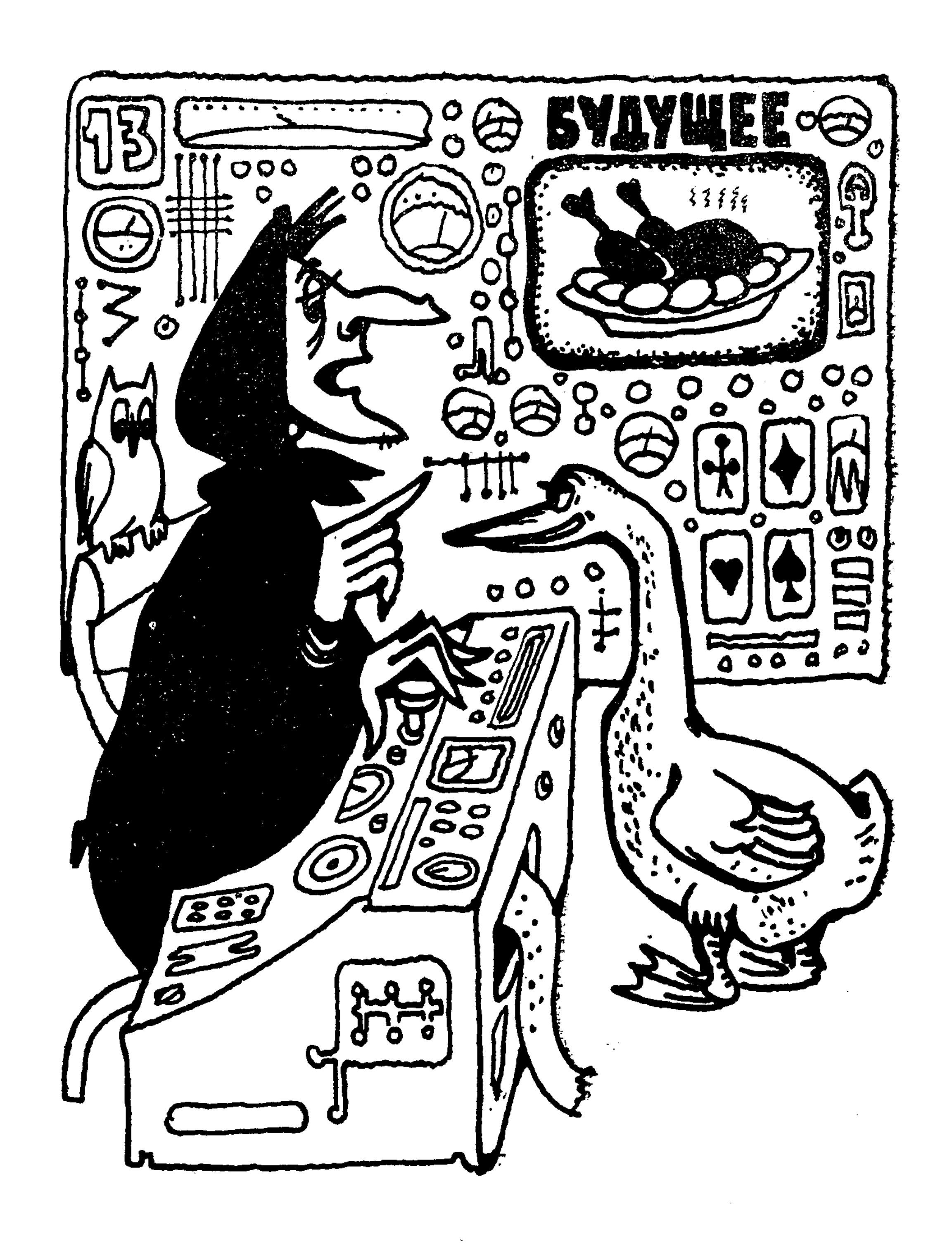
произведение лауреата выставки абстрактной скульптуры. (Непонятно, кстати, почему изображения структур белковых молекул — того же миоглобина или лизоцима — до сих пор не послужили ни одному скульптору-абстракционисту в качестве «натуры».) И уж, разумеется, оценки с помощью гипотезы «гидрофобного ядра» никаких подробностей структуры не сообщают. Но, повторяем, на конформационном безрыбье...

Словом, если завтра в какой-нибудь газете появится объявление «Срочно требуются квалифицированные ясновидцы», можно не сомневаться, что наряду с тысячами возмущенных столь откровенным розыгрышем читателей найдутся немногие, которые на всякий случай все же позвонят по телефону, указанному в объявлении, и поинтересуются, удалось ли отделу кадров найти хоть одного стоящего ясновидца. Кстати, если удалось, нельзя ли ему поработать по совместительству еще в одном учреждении. А в ответ на резонный вопрос начальника отдела кадров, кого же, собственно, представляет невидимый собеседник, почти наверняка раздастся уклончивое: «Вообще-то нас интересует пространственная структура белков...»

СПОРТ НАХОДЧИВЫХ И МУЖЕСТВЕННЫХ

Как мы только что убедились, очень грубое предсказание общих очертаний белковой глобулы — дело сравнительно нетрудное. Однако многовековая история колдовства, ведовства и черной магии учит, что запросы потребителей на рынке предсказаний непрерывно растут: если рядовому авгуру в Древнем Риме приходилось, самое большее, отвечать, будут ли всемогущие боги благосклонны к участникам завтрашней битвы, то главе современных гадалок мадам Солей (Франция) доводится, по слухам, консультировать новоиспеченных премьер-министров относительно предполагаемого персонального состава будущего кабинета. Недаром мадам Солей вынуждена (по тем же слухам) прибегать к активной помощи компьютеров!

Поведение молекулярных биологов в этом смысле ничуть не отличается от поведения прочих потребителей предсказаний. Ученые хотят знать не просто форму глобулы, но и, например, схему размещения в



белковой цепи участков периодических структур: α-спирали и β-структуры. Конечно, прорицателю, работающему по старинке, такая задача не под силу; современные же предсказатели, вооруженные до зубов всевозможными математическими премудростями, добились в ее решении значительных успехов, о которых стоит поговорить подробнее.

Самые распространенные приемы предсказаний локализации регулярных структурных участков в аминокислотной последовательности базируются на тщательном изучении третичных структур белков, исследованных рентгенографически. Уже простой подсчет остатков различных типов, входящих в α-спиральные участки, участки β-структуры и нерегулярные части молекулы, показывает, что существуют, например, остатки, заметно чаще встречающиеся именно в спиральных фрагментах — аланин, валин, фенилаланин, лизин и т. д. Если в какой-то части аминокислотной последовательности белка встречается скопление этих остатков, можно предположить, что в глобуле эта часть спирализована.

Приведенный тип обобщения — наиболее примитивный; на самом деле обработка информации об аминокислотных последовательностях, принадлежащих участкам различных типов вторичных структур, велась с использованием весьма совершенных методов математической статистики, начиная с установления зависимостей, подобных рассмотренным, для различных комбинаций пар, троек и т. д. остатков и кончая весьма сложными процедурами, базирующимися на так называемой теории распознавания образов. Очевидно, однако, что при всей математичности такой подход является чисто эмпирическим и по существу своему очень близок упоминавшимся народным приметам (разумеется, это говорится отнюдь не в укор, тем более что на этом пути были получены очень хорошие результаты).

Тенденция того или иного остатка к образованию спирали может быть получена и из другого источника: экспериментального исследования синтетических полипептидов, образованных из аминокислот лишь одного определенного типа — полиаланина, полизина и т. п. Хорошо известно, что часть полиаминокислот приобретает в растворе форму α-спирали, другие же не обнаруживают склонности к ее образованию. К первым относятся, например, полиаланин, полифенилаланин, полилейцин, ко вторым — полисерин, политреонин. Информация, полученная таким путем, может использоваться для разработки самостоятельных методов распознавания спиральных участков белковых структур или в качестве дополняющей в только что рассмотренных методах.

Наконец, ряд «предсказательных» подходов исполь-

зует то обстоятельство, что атомы внутри белковой глобулы расположены достаточно плотно, так что внутри не остается никакого свободного пространства, и в то же время без напряжений, без «налезания» одного атома на другой.

Зная строение остова α-спирали, можно, опираясь на эти представления (иногда дополняемые требованием определенного чередования гидрофобных и гидрофильных остатков), указать те участки аминокислотной последовательности, которые могут принять форму α-спиралей, причем боковые радикалы на их поверхности будут расположены плотно и без напряжений. Оценки такого рода выполняются обычно с помощью объемных молекулярных моделей, в которых атомы представлены шариками того или иного, своего для каждого атома, диаметра.

Отметим, наконец, что в практике предсказаний спиральных участков (и вообще участков структуры определенного типа) очень часто описанные подходы используются не в «чистом», а в комбинированном виде.

Мы столь подробно останавливаемся на этих методах по двум причинам. Во-первых, многие из них оказались довольно эффективными; во-вторых, предсказание локализации вторичных структур в белках с известной аминокислотной последовательностью ныне стало излюбленным занятием очень многих специалистов в области структуры белка. Число предложенных методов перевалило за тридцать, а в обсуждении тех или иных преимуществ каждого из них стали появляться нотки соперничества. Так что вполне естественной оказалась мысль проведения мирового чемпионата по предсказанию участков регулярной структуры: пусть преимущество того или иного метода решается не в бесплодной полемике авторов на страницах специальных журналов, а в честной спортивной борьбе! Правда, соревнования по таким предсказаниям еще никто никогда не проводил, но ведь и бобслей, к примеру, появился совсем недавно, а нынче этот вид спорта уже прочно входит в программу Олимпийских игр.

Инициатором соревнований оказался западногерманский кристаллограф Г. Шульц из Планковского института медицинских исследований в Гейдельберге. Им была установлена пространственная структура молекулы фермента аденилкиназы; перед тем как ее об-

народовать, Г. Шульц разослал всем предсказателям регулярных структур предложение участвовать в организуемом им конкурсе на лучшее распознавание (на основании первичной аминокислотной последовательности) участков α-спирали, β-структуры и резких изгибов белковой цепи молекулы аденилкиназы. Сам он, естественно, фигурировал в роли арбитра.

На старт вышли одиннадцать участников. Говоря о числе участников, мы имеем в виду количество методов предсказаний, а не предсказателей, поскольку многие методы предлагались двумя авторами или наоборот: одни и те же авторы представили по нескольку методов.

Участники (на этот раз имеются в виду авторы методов) должны были определить положения α-спиралей, участков β-структуры и изгибов цепи и результаты выслать Г. Шульцу.

И вот наступил день подведения итогов (впоследствии они были опубликованы в известном английском научном журнале «Нейчур»). О, как нам хотелось бы в совершенстве владеть роскошным праздничным жаргоном спортивных комментаторов, пишущих об очередной блестящей победе советских фигуристов! Но нет, конечно же, это было бы неуместным, тем более что никакого публичного провозглашения имен победителей не последовало, а выявление их оказывается возможным лишь на основе неофициального подсчета очков.

Вот, например, результаты по классу α-спирали. Аденилкиназа — белок с относительно высоким содержанием спиральных участков: из 193 аминокислотных остатков, образующих молекулу, 105 входят в спиральные участки. Советские ученые О. Птицын и А. Финкельштейн сумели правильно указать 79 из них (не обнаружив, следовательно, 26); кроме того, 12 неспиральных остатков ими были ошибочно определены как спиральные. Другой советский участник, В. Лим, достиг еще большего числа правильных предсказаний — 82, однако ценой также и большего количества ошибок — 29. Лучшие среди зарубежных участников, американцы П. Чоу и Дж. Фасман, имеют результат 70 и 14 соответственно.

Если победителей определять на основании общего числа ошибок («недопредсказанных» и «перепредсказанных» остатков), то места в классе α-спирали распределятся следующим образом: О. Птицын и А. Финкель-

штейн — 38, П. Чоу и Дж. Фасман — 49, В. Лим — 52. Заметим, что некоторые методы дали 78, 87 и даже 98 ошибок! Для сравнения интересно указать, что утверждению о полной спирализации молекулы аденилкиназы соответствовало бы 88 ошибкам, а метод, заключающийся в определении «спиральности» или «неспиральности» каждого остатка с помощью бросания монетки (орел — решка), в среднем привел бы к 96,5 ошибки.

В классе предсказания β-структур среди лидеров встречаем те же фамилии: О. Птицын и А. Финкельштейн — 16 ошибок, В. Лим — тоже 16, П. Чоу и Дж. Фасман — 33 ошибки. Изгибы пептидной цепи наиболее удачно угадали американцы А. Бэрджесс и Г. Шерага (27 ошибок), незначительно опередившие тех же П. Чоу и Дж. Фасмана (28 ошибок). Советские ученые в предсказаниях этого класса не участвовали.

Разумеется, наше легкомысленное описание этого по-настоящему интересного и полезного соревнования следует воспринимать как шутку, хотя, конечно, мы не будем протестовать против объявления данного вида спорта олимпийским или против включения его под номером 50 в таблицу «Спортлото». Кстати, и состав советской олимпийской сборной как будто уже определился. В то же время молекулярным биологам не до шуток: проблема третьего этапа биологического кодирования — «первичная структура — третичная структура» — ждет своего решения. Хотя, как мы видели, корректное физическое рассмотрение задачи о формировании третичной структуры белка провести пока не удается, эта проблема все же начинает становиться все более понятной и решение ее становится все ближе. Так что будем надеяться на скорый и решительный успех конформаторов — людей редкой профессии и, увы, нелегкой судьбы.

ГЛАВА 5. ПОХВАЛА ФЕРМЕНТАМ

Высокое и несколько уже позабытое в наш рациональный век искусство многозначительных умолчаний, таинственных намеков и прочего кокетства не должно, казалось бы, иметь никакого отношения к рабочему стилю литературного произведения, трактующего в конце концов, что ни говорите, о суровых научных истинах. И все же наши многократные упоминания о том, что способность белковых молекул принимать вполне определенную структуру сообщает им такие необычные и очень важные свойства, что и рассказывать-то пока об этих свойствах нельзя, при некоторой доле читательского недоброжелательства может быть принята за разновидность литературного кокетства. Не знаем, удастся ли нам с помощью подобного (несомненно, предосудительного) приема завлечь в свои сети хоть одного читателя и зажечь в его сердце пламя бескорыстного интереса к молекулам ферментов. Однако более скромной цели мы, как нам кажется, все же достигли: читатель предупрежден, что цепочка биологического кодирования не обрывается на звене «третичная структура», а продолжается этапом «структура белка — функция белка».

Подробный рассказ о функциях белков в живом организме мы будем вести на примере, пожалуй, самой ответственной из них — ферментативного катализа.

На существование этого свойства белков мы в полном соответствии с избранным нами литературным стилем уже намекали ранее и даже, сколько помнится, попутно посудачили, что с помощью ферментов только и удается упорядочить химические превращения веществ, образующих живой организм. Теперь же, зная кое-что о принципах образования пространственной структуры молекул белков, мы можем поговорить на эту же тему гораздо подробнее.

РАЗДЕЛ, КОТОРОГО МОГЛО БЫ И НЕ БЫТЬ

Персонаж одной из миниатюр А. Райкина дал следующее определение: «Художник — это человек, который берет нужную краску и наносит ее в нужное место». Оставив претензии на оригинальность, напишем и мы вслед за А. Райкиным: «Фермент — это белок, берущий нужную молекулу и осуществляющий химическую модификацию нужной ее части».

Определение райкинского персонажа рассчитано на взрыв хохота в зрительном зале; наше определение, увы, может вызвать у знатоков обратную реакцию — удивление и возмущение, ибо оно, конечно же, не лишено множества недостатков. Взять хотя бы использованное в нем слово «нужный». («Нужный кому?» — сурово спросит иной бдительный материалист и, к сожалению, будет совершенно прав.) И еще: в нашем злополучном определении фермента ничего не говорится (по крайней мере, явно) о чудовищной быстроте, с которой ферменты выполняют свою работу. И еще о том, что в состав молекулы фермента могут входить, помимо белковой части, также и небелковые компоненты. И еще...

При желании этот список можно продолжить за счет упреков не столь существенных, но тем более неприятных. Что уж поделать, такова судьба всех лаконичных и категорических определений. Рассказывают, что некий литератор, занятый составлением толкового словаря, поинтересовался мнением знаменитого зоолога Ж. Кювье по поводу следующего определения слова «краб»: «Маленькая красная рыбка, которая плавает задом наперед». Ж. Кювье нашел это определение превосходным, однако отметил ряд мелких недочетов: краб не рыбка, не красный, не обязательно маленький и задом наперед не плавает.

Так что отречемся, пожалуй, от погони за чеканным и всеобъемлющим определением понятия «фермент». В конце концов, первые научные описания различных проявлений обескураживающих свойств ферментов неплохо обходились и без него. Ведь представление о ферментах как о белковых молекулах, обладающих особой валентной и пространственной структурой, внедрилось в биохимию лишь в последние десятилетия; до этого вопрос о химической природе ферментов оставался дис-

куссионным. Это не мешало, однако, интенсивному исследованию их каталитических свойств.

Большинство ранних исследований действия ферментов связано с процессами брожения — превращения сахара в спирт клетками дрожжей. Отсюда и происходят основные термины: «ферментум» по-латыни — закваска, брожение. Слово «фермент» прижилось в русском языке вполне основательно; для большинства же европейских языков характерен термин «энзим» («эн зимон» означает опять же «в закваске», но уже по-гречески). Изредка называют ферменты энзимами и в русской литературе, а уж слово «энзимология» для обозначения науки о ферментах приобрело совершенно монопольные права.

Итак, долгое время биохимики не имели вообще никакого понятия о том, что же за вещества представляют собой ферменты. Скорости, с которыми ферменты осуществляют контролируемые ими реакции, настолько велики, что для нормального течения обмена веществ в организме достаточны очень малые количества ферментов. Естественно, что их химическое выделение оказалось делом чрезвычайно сложным.

Первоначально полагали даже, что сбраживание сахара могут производить только целые, неповрежденные клетки дрожжей, а выделить из них некий «катализатор брожения» невозможно. Ярым приверженцем этой точки зрения оказался — увы! — один из величайших естествоиспытателей XIX века, Л. Пастер. К началу XX века стало ясно, что на этот раз Л. Пастер ошибается; удалось выделить сок дрожжевых клеток, который сбраживал сахар точно так же, как и целые клетки, удалось обнаружить в различных бесклеточных препаратах и другие проявления активности тогда еще загадочных ферментов. Однако в течение первой четверти нашего века вопрос о природе ферментов так и не нашел окончательного решения. И это несмотря на то, что средства химического анализа уже не были столь архаичными, а библиография исследований в области энзимологии насчитывала тысячи статей и сотни монографий.

Вот что можно было прочесть даже в лучших из них. В книге И. Смородинцева «Ферменты растительного и животного царства» (1922 год, 2-е издание) глава «Химическая природа ферментов» начинается словами: «Наши сведения о химической природе ферментов очень смутны и сбивчивы». И действительно, второй параграф

этой главы озаглавлен «Доводы в пользу белковой природы ферментов», а третий — «Возражения против белковой природы ферментов». Другая книга: В. Бейлис. «Природа действия энзимов», перевод с английского. 1927 год. Здесь мы находим заголовок параграфа, который звучит еще более категорично: «Энзимы не представляют собой протеинов» (то есть белков). Мало того, в обеих книгах обсуждаются даже (правда, со значительной долей скепсиса) гипотезы, согласно которым ферменты как материальные химические соединения и не существуют вовсе, а ферментативная активность есть свойство, способное передаваться от одного тела другому, подобно, например, теплоте. Авторы этих гипотез утверждали, что ферменты способны действовать на расстоянии, через воздух или различного рода перегородки.

Странно, что все это вполне серьезно обсуждалось всего-то каких-нибудь пятьдесят лет назад. Может быть, такая серьезность диктовалась традиционным академическим стилем обеих монографий, требующим беспристрастного рассмотрения как «материальной», так и «силовой» теории действия ферментов. Симпатии авторов, несомненно, на стороне первой из них, и тем не менее И. Смородинцев завершает обсуждение вопроса примирительной фразой: «Надо сознаться, что все это шаткие доводы в пользу материальности ферментов, и потому некоторые исследователи придерживаются теории физического влияния ферментов».

Однако пусть не думает читатель, что мы пошли на беспрецедентное до сих пор отступление от своих литературных принципов (никакой «истории вопроса»!) ради высокомерного похлопывания по плечу «заблуждающихся» ученых прошлых десятилетий. Нет, этот раздел (которого, как справедливо отмечено в заголовке, могло бы и не быть) понадобился нам, чтобы показать, насколько трудно дается постижение даже сравнительно простых молекулярно-биологических истин, например, установление белковой природы ферментов. Ну и, конечно, для демонстрации динамизма развития неустанно прославляемой нами биологический науки: переход от полусхоластических рассуждений о тайнах активности ферментов к установлению первичной аминокислотной последовательности молекул сотен ферментов потребовал всего около сорока лет.

СТО ТЫСЯЧ ОПЕРАЦИЙ В СЕКУНДУ

Всепроникающее влияние научно-технической революции распространяется в наши дни на самые неожиданные области человеческой деятельности. Возьмем, к примеру, цирк — веселое и жизнерадостное искусство, ничего, казалось бы, не имеющее общего с сухими и унылыми законами науки: в цирке все построено на смелости, ловкости, виртуозном умении владеть своим телом и (чего греха таить) на пресловутой ловкости рук.

Однако никакая ловкость рук не поможет фокуснику продемонстрировать такой, например, аттракцион: снятый с плеч пиджак небрежно швыряется под самый потолок, к люстре и... повисает в воздухе, в метре от люстры, презрев земное притяжение. Чем-то там гремит ударник циркового оркестра, прожекторы эффектно высвечивают замерший в высоте пиджак, а бешено аплодирующие зрители (по крайней мере, часть из них), пытаясь разгадать загадку, приходят к выводу, что они стали невольными участниками сеанса массового гипноза. А между тем никто не гипнотизировал и не пытался их «обмануть». Фокус (с точки зрения физики) исключительно прост: в пиджак запрятана металлическая пластинка, а в люстру — мощный электромагнит переменного тока. Как видите, никакой ловкости рук.

Подобных «научных» фокусов существует немало, но все они, как это ни обидно авторам-биологам, носят либо «физический», либо «химический» (вроде известного самовозгорания свечей) характер. Поэтому мы берем на себя смелость рекомендовать широким массам фокусников — как любителей, так и профессионалов — идею «биохимического» фокуса: в стакан, до половины заполненный прозрачной жидкостью, после соответствующих пассов и заклинаний, незаметно добавляют каплю некоего раствора. Жидкость немедленно «вскипает», да так бурно, что все содержимое стакана выплескивается наружу; это должно выглядеть очень эффектно, так что за аплодисменты зрителей можно не беспокоиться.

Секрет нашего фокуса, как ясно каждому, скрыт в свойствах загадочного «раствора» и «прозрачной жидкости». В «жидкости» ничего биохимического нет: это обычная перекись водорода (H_2O_2), которую можно приобрести в любой аптеке, поскольку она широко исполь-

зуется в быту (средство для прижигания порезов и царапин, для чистки одежды, для... впрочем, во избежание гнева читательниц-блондинок, здесь лучше поставить точку). Перекись водорода, как известно, способна самопроизвольно распадаться на воду и кислород: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$. Именно поэтому купленная в аптеке перекись через несколько месяцев становится непригодной к употреблению.

Таинственный же «раствор», наоборот, как раз и придает фокусу «биохимический» характер: это раствор фермента под названием каталаза, функция которого в организме заключается в ускорении распада перекиси водорода. (На языке биохимии то же самое говорится иными словами: молекула перекиси водорода является субстратом фермента каталазы.) Дело в том, что она образуется в организме при различного рода биохимических превращениях, а поскольку перекись водорода является сильным окислителем, то и дело норовящим вмешаться в течение других реакций, возникает необходимость оперативно ее обезвреживать, разлагая на вполне безопасные продукты. Эта-то задача и «возложена» организмом на каталазу.

Именно колоссальная «производительность труда» каталазы и служит причиной успеха нашего фокуса: «взрыва» перекиси водорода в стакане. Судите сами: измеренное хитроумными способами быстродействие некоторых типов каталазы (например, каталазы, содержащейся в печени лошади) поистине впечатляет — одна молекула фермента в течение секунды способна расщепить 100 тысяч молекул перекиси водорода! Теперь понятно, что может натворить одна капля каталазы в ста граммах перекиси: процесс распада на воду и бурно выделяющийся кислород будет длиться не несколько месяцев, как в обычных условиях, а несколько секунд. Здесь уместно заметить, что лучший небиологический катализатор реакции разложения перекиси водорода — платина — уступает каталазе по эффективности действия примерно в тысячу раз.

Кстати, по скорости действия каталаза вовсе не чемпион среди ферментов; так, фермент холинэстераза из электрического органа ската превосходит ее в несколько раз. Так что эпитеты «огромная», «удивительная» и даже «чудовищная», которые авторы позволяли себе использовать в предыдущих главах, говоря о скорости

ферментативных реакций, никоим образом не являются преувеличением — мы только что убедились в этом с фактами в руках.

Ну что же, 100 тысяч так 100 тысяч, подумает читатель, уже привыкший к всевозможным астрономическим (или все же молекулярно-биологическим?) числам на страницах этой книги. И тем не менее давайте попытаемся хоть с чем-нибудь сравнить «производительность» в 100 тысяч «обработанных» молекул субстрата



в секунду. С конвейера Волжского автозавода сходит 0,026 автомобиля в секунду, поточная линия по вырубке «лепестков» для пайки радиодеталей за секунду выпускает около десятка изделий, производительность швейной машины — 20 стежков в секунду... Нет, пожалуй, механические устройства нам не подойдут — характеристики типа «100 тысяч операций в секунду», «300 тысяч операций в секунду» мыслимы лишь в связи с быстродействующими современными ЭВМ (да и то быстродействие самой распространенной ныне ЭВМ «Минск-32» всего около 20 тысяч операций в секунду).

Впрочем, все эти сравнения выглядят несколько суховато; оставив их в стороне, попросим читателя еще раз задуматься над фактом: одна молекула каталазы разлагает в течение секунды 100 тысяч молекул перекиси водорода.

МОЛЕКУЛЫ-АВТОМАТЫ

Вообще говоря, цифра «100 тысяч операций в секунду» уже должна, по расчетам авторов, поразить воображение читателя и заставить его задуматься над загадкой быстродействия ферментов. С другой стороны, искушенный в чтении научно-популярных сочинений человек понимает, что загадка эта будет далее объясняться с помощью особых свойств молекул фермента и субстрата и их взаимодействия (именно описание свойств биологических молекул и составляет главную тему нашей книги). Но вот тут-то (по крайней мере, вначале) читателя ждет жестокое разочарование: первое же самое отдаленное знакомство с молекулярным механизмом отдельного акта ферментативного катализа показывает, что цифру «100 тысяч операций в секунду» следует, по крайней мере, удвоить!

Дело в том, что «технологический цикл» ферментативного катализа состоит из двух операций: поиск и связывание молекулой фермента молекулы субстрата и собственно акт катализа — химическая модификация молекулы субстрата. Условие выполнения первой части этого цикла выглядит так: каждая молекула субстрата, участвующая в реакции, должна на некоторое время связаться с молекулой фермента, образуя так называемый фермент-субстратный комплекс. Подобное связыва-

ние может осуществляться за счет рассмотренных ранее невалентных сил, водородных связей, электростатических сил, гидрофобных взаимодействий, однако в ряде случаев между молекулами фермента и субстрата на короткое время образуются валентные связи. Иными словами, молекула фермента как бы захватывает молекулу субстрата, производит с ней некоторую операцию и затем отделяет от себя уже модифицированную молекулу (или молекулы), называемую продуктом.

Весь этот процесс не так уж сложен, как кажется с первого взгляда: во всяком случае, любой допризывник, изучающий устройство автомата, уже сможет довольно наглядно представить себе акт ферментативного катализа. Ведь процесс стрельбы из автомата организован похожим образом: вначале патрон из магазина подается в приемную коробку (с образованием, могли бы мы сказать, комплекса «автомат — патрон»), а затем срабатывает затвор, и «продукты реакции» — пуля и стреляная гильза — отделяются от автомата, после чего автомат готов для приема следующего патрона.

Прямое доказательство именно такого пути ферментативной реакции — через образование фермент-субстратного комплекса — было экспериментально получено сравнительно недавно. Вначале это удалось сделать с помощью спектральных методов (спектр смеси субстрат-фермент отличался от суммы спектров фермента и субстрата в отдельности), а в самое последнее время методы рентгеноструктурного анализа позволили установить и молекулярное строение некоторых фермент-субстратных комплексов.

Однако интереснее всего то, что само представление о существовании фермент-субстратного комплекса вовсе не является заслугой современной молекулярной биологии. Предположение об образовании фермент-субстратного комплекса высказывалось на основании различных косвенных данных еще в конце прошлого и в самом начале нынешнего века петербургским профессором Г. Тамманом и французским химиком В. Анри (в отечественной биохимической литературе фамилия последнего почему-то упорно пишется на английский лад — Генри). Окончательно же гипотезу фермент-субстратного комплекса утвердили в 1913 году немецкие ученые Л. Михаэлис и М. Ментен. Как мы помним, в это время ни один исследователь еще не имел представления не

то что о молекулярной структуре ферментов, но и о химической их природе вообще. Каким же образом все-таки удалось установить факт образования фермент-субстратного комплекса?

История утверждения в биохимии понятия «фермент-субстратный комплекс» представляет собой блестящий пример успеха теоретической мысли при истолковании экспериментальных данных: характера зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата, и поэтому заслуживает более подробного изложения (таким образом, авторы еще раз нарушают свой собственный принцип «антиисторизма»; что ж, по крайней мере, теперь никто не сможет назвать их догматиками).

Вновь повторим, что рабочий процесс молекулы фермента может быть расчленен на две операции: поиск молекулы субстрата, заканчивающийся ее связыванием, и каталитический акт, по окончании которого молекула фермента освобождается для следующего цикла. Очевидно, что в растворе, содержащем определенное количество молекул фермента, столкновения свободных молекул фермента с молекулами субстрата при их случайном движении происходят тем чаще, чем выше концентрация субстрата: число таких столкновений в единицу времени оказывается тем самым пропорциональным концентрации субстрата. Значит, с увеличением концентрации субстрата в растворе ферментативная реакция пойдет быстрее, поскольку быстрее будет выполняться первая операция — связывание субстрата.

Ясно, однако, что достигаемое таким образом ускорение процесса не безгранично: ведь при этом сокращается лишь время, «расходуемое» молекулой фермента на первую операцию. Пусть даже при очень больших концентрациях субстрата связывание освободившейся молекулой фермента новой молекулы субстрата будет происходить практически мгновенно. Легко понять, что скорость реакции будет в этом случае целиком определяться временем, расходуемым на вторую операцию, — собственно каталитический акт. И сколько бы мы ни продолжали увеличивать концентрацию субстрата, на скорости реакции это уже не скажется. (Здесь опять может пригодиться аналогия «автомат-патрон»: увеличивать скорость подачи патронов в приемную коробку не имеет

смысла — затвор просто не будет успевать срабатывать.) Иными словами, существует предельная скорость реакции, определенная только «чистой» скоростью второй операции, которая по большей части не зависит от величины концентрации субстрата.

Ох уж это «по большей части», которое нам приходится сплошь и рядом вставлять в довольно простые



вообще-то объяснения! Вот, казалось бы, и здесь — к чему оно? Ответим вопросом на вопрос: а к чему на новом, добротном и безусловно надежном теплоходе на каждом шагу развешаны спасательные круги? В нормальной ситуации, ясное дело, — ни к чему, а попадись на пути корабля айсберг, риф или торпеда — глядишь, и пригодятся.

Точно так же в большей части тиража этой книги можно было бы совершенно безболезненно опустить все эти «по большей части», «почти всегда», «в большинстве интересующих нас случаев» и т. д. Но в каждый экземпляр из того (мы надеемся, минимального) их количества, который попадет в руки, скажем, студента-биохимика, все эти оговорки непременно должны быть включены. Ибо, прочитав последнюю фразу предыдущего абзаца, в варианте, не содержащем спасительного «по большей части», такой студент — если, конечно, он не совсем уж круглый двоечник — придет в законное негодование: «Позвольте, а полисубстратные ферменты, а аллостеризм, а...» Много еще мудреных слов может высказать оскорбленный в лучших своих чувствах биохимик по этому поводу и будет, безусловно, прав. Но, как это уже не раз случалось и ранее, в создаваемой нами идеализированной и упрощенной картине основных жизненных процессов, увы, нет места второстепенным деталям, в том числе и аллостеризму и всему остальному. Тем паче следует предупредить возможные упреки людей сведущих в чрезмерной категоричности. Так что истинная причина возникновения перечисленных словесных вкраплений — самая обычная перестраховка.

Однако к делу: итак, если в процессе ферментативной реакции действительно образуется фермент-субстратный комплекс, зависимость скорости реакции от концентрации субстрата окажется значительной при малых его концентрациях и практически исчезнет при больших. Л. Михаэлис и М. Ментен представили эту зависимость математически в виде уравнения, носящего с тех пор их имена. И именно благодаря тому, что с помощью этого уравнения прекрасно удалось описать измеренные на опыте кривые зависимостей скоростей ферментативных реакций от концентрации субстрата, умозрительная гипотеза образования в процессе реакции фермент-субстратного комплекса превратилась в почти полную

уверенность, хотя ни о каком прямом наблюдении такого комплекса не могло быть и речи в те времена. Подобные наблюдения стали возможны лишь гораздо позже, и они-то во многом и создали молекулярной биологии репутацию наиболее современной отрасли науки.

О КЛЮЧАХ, ЗАМКАХ И ОГУРЦАХ

Новый раздел начнем со ставшего уже традиционным горестного сетования на свою авторскую судьбину. На этот раз — вот по какому поводу: количество страниц, остающихся до конца книги, быстро тает, и становится непонятным, как же нам удастся успеть объяснить все те вопросы, которые мы оставляли без ответа в предыдущих главах и разделах, небрежно обещая вплотную заняться ими в главах последующих. Правда, мы успели подробно обсудить одну из чрезвычайно интересных особенностей молекул ферментов — их быстродействие (но не объяснить его) и получили возможность перейти к высокой избирательности действия, их специфичности, поскольку указание на возможную природу этого свойства содержится уже в самом факте существования фермент-субстратного комплекса.

Необычность специфичности действия ферментов легко понять на таком простом примере: фермент, расщепляющий определенный тип сахара, скажем, глюкозу, — безошибочно будет выбирать молекулы глюкозы, и только глюкозы из смеси, содержащей хотя бы и сотню сахаров иного типа. Иногда специфичность фермента менее узка, и он действует не на единственное соединение, а на более или менее ограниченный круг соединений, объединяемых некими общими структурными признаками.

Чрезвычайно важно здесь упоминание именно о структурных признаках молекулы субстрата — в данном случае слово «структура» следует понимать как «пространственная структура». А если вспомнить при этом, что всякий фермент — белок, и как таковой обладает уникальной, строго определенной трехмерной структурой молекулы, то сама собой напрашивается мысль: на поверхности молекулы фермента должна быть какая-то выемка или иной пространственный шаблон, точно соот-

ветствующий форме молекулы того субстрата, в отношении которого специфичен данный фермент. Тогда случайное попадание молекулы субстрата в выемку на поверхности фермента может вызвать его связывание и, следовательно, образование фермент-субстратного комплекса. И значит, фермент-субстратный комплекс возникает за счет пригнанности друг к другу пространственных структур фермента и субстрата, причем подгонка



должна быть весьма точной, такой, как... как, например, подгонка ключа к замку.

Воздержимся здесь от обсуждения вопроса о том, насколько сама собой и всякому ли действительно напрашивается вышеупомянутая мысль; впервые, по-видимому, она пришла в голову знаменитому немецкому исследователю Э. Фишеру, основоположнику современной химии белка. (Отметим лишь в скобках, что таково, надо полагать, всеобщее свойство «очевидных» научных идей: они, как правило, посещают лишь наиболее выдающихся и знаменитых ученых — правда, обычно до того, как те становятся знаменитостями.)

Итак, аналогия «субстрат — фермент» — «ключ — замок» принадлежит, как ни жаль, вовсе не авторам настоящей книги: выражение «гипотеза ключа и замка» вот уже более шестидесяти лет кочует по страницам учебников биохимии именно с легкой руки Э. Фишера.

В наше время гипотеза ключа и замка (с незначительными модификациями) получила надежное экспериментальное подтверждение. Проиллюстрируем это примером лизоцима — фермента, призванного ограждать организм от ряда бактерий.

Оболочка многих бактерий состоит главным образом из полисахаридов — так же как и у большинства прочих растительных клеток (напомним, что бактерии относятся к растительному царству). У высших растений основную массу клеточной оболочки составляет целлюлоза — вещество, всем хорошо знакомое: эта книга, например, процентов на семьдесят состоит из целлюлозы. («А на оставшиеся тридцать — из неимоверно скучного текста», — заметит про себя язвительный читатель.) Молекула целлюлозы — полимер, элементарным звеном которого является остаток глюкозы: молекулы интересующего нас класса полисахаридов, входящих в состав клеточной стенки бактерий, образованы остатками так называемых аминосахаров. Защитная роль лизоцима заключается в разрушении бактериальных оболочек; действуя на цепочку полисахарида клеточной стенки, он расщепляет его молекулу на аминосахара, и лишенная оболочки бактерия погибает.

Модель молекулы лизоцима очень легко и даже приятно изготовить самому: возьмите не слишком длинный огурец (лизоцим — короткий белок, в его аминокислотной последовательности всего 129 остатков) и откуси-

те на середине его длины умеренных размеров кусок, следя за тем, чтобы выемка чуть не доходила до центра. Откушенную часть можно съесть, а оставшаяся — если только направление выкушенного желоба не вполне перпендикулярно продольной оси огурца — и будет вполне подходящей моделью молекулы лизоцима.

В том, что наша модель правильна, убеждают многолетние исследования группы английских кристаллографов под руководством Д. Филлипса. Третичная структура лизоцима, по их данным, представляет собой два сравнительно массивных элемента, соединенных более узкой перемычкой, то есть в точности соответствует нашей огуречной модели. Желоб, проходящий поперек глобулы, вполне четко оформлен, и, как оказалось, неспроста: именно в этот желоб «укладывается» молекула полисахарида, расщеплением которой и занят лизоцим. Правильнее, видимо, было бы даже сказать, что молекула лизоцима усаживается верхом на цепочку полисахарида, — поскольку молекула фермента подвижнее и меньше.

Даже очень грубое представление о форме глобулы фермента позволяет кое-что сказать о том, почему он специфичен по отношению к данному субстрату. В нашем случае огурца-лизоцима приблизительным критерием возможности образования комплекса с субстратом — молекулой полимера может служить просто-напросто ширина оставленного на поверхности огурца желоба. Ясно ведь, что молекулы полимера, имеющие бо̀льшую ширину, в таком желобе не поместятся, меньшую — не удержатся: как мы помним, плотно упакованные структуры гораздо стабильнее рыхлых. Однако взаимное соответствие связывающего центра фермента (то есть того же желоба) и субстрата касается не только «поперечных» размеров полимера, но и особенностей его формы: «ширина молекулярной цепочки» — понятие условное и может использоваться разве что в сочетании с нашим огурцом. Цепочка определенного диаметра может быть набрана из цилиндрических, сферических, чечевицевидных и вообще какой угодно формы бусинок, и, несмотря на одинаковый диаметр, след каждой такой цепочки, оттиснутый, например, в пластилине, будет различным.

Так что на самом деле подборка «ключа» к «замку»

производится гораздо точнее (недаром в нашем изложении появились оттиски в пластилине — заветная, если верить авторам детективных романов, мечта профессионального взломщика). Упоминаемые выше работы кристаллографов показали, что участок молекулы полисахарида, состоящий из шести звеньев, оказывается идеально «пригнанным» по размерам и форме к имеющемуся на поверхности глобулы лизоцима желобу; аналогично и в принимающем молекулу субстрата углублении учтены особенности пространственной формы ее мономерного звена. Поэтому для всех прочих молекул, кроме полисахаридов весьма узкого класса, образование фермент-субстратного комплекса с лизоцимом практически исключено.

Вот так или — проявим еще раз склонность к перестраховке и осмотрительности — примерно так и организовано образование фермент-субстратного комплекса и в случаях иных субстратов и ферментов. Случаев этих многие тысячи: ведь практически каждая химическая реакция в живом организме катализируется ферментами. И для каждой реакции необходим, как правило, «свой» фермент — белок, пространственная структура которого уникальным образом «настроена» на образование фермент-субстратного комплекса именно с этой, участвующей в данной реакции молекулой субстрата.

Узкая «специализация», избирательность ферментов создает на первый взгляд излишнюю громоздкость и запутанность: цепочка последовательных химических реакций в организме с участием «обслуживающих» ее ферментов несколько напоминает торжественную процедуру одевания французских королей в XVII—XVIII веках — один придворный несет чулки короля, другой — камзол, третий — башмаки... «Специфичность» придворных по отношению к деталям королевского туалета налицо: привилегия нести именно чулки, а не камзол, завоевывалась беспорочной службой десятка поколений, и малейшее посягательство на нее становилось причиной дуэлей, интриг, отравлений... Однако тема нашего рассказа, к сожалению, далека от захватывающих историй в духе А. Дюма — в четком и налаженном «конвейере» ферментов нет места претензиям на «чужую компетенцию». И понятно почему: соперничество между, скажем, графом де Рокфором, наследственным Подавателем

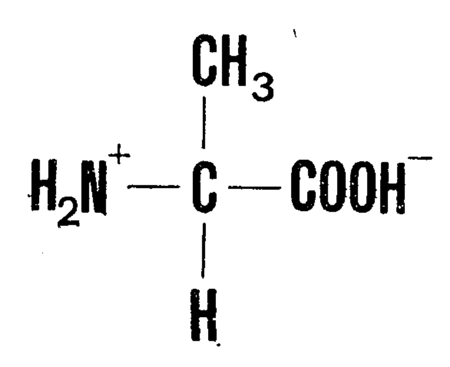
Левого Башмака Его Величества, и виконтом дю Камамбером, Подавателем Правого, может, в худшем случае, привести к тому, что Его Величество останется необутым. А вот если тот же лизоцим начнет расщеплять вместо узкого класса полиаминосахаров другие полимеры, например белки, — нет, страшно представить себе размеры катастрофы, которая постигнет организм вследствие превышения лизоцимом своих полномочий. Уж лучше примириться с мнимым «излишеством» — за счет специфичности — количества ферментов: по крайней мере, можно быть уверенным в надежности последовательности ферментативных реакций в организме.

Все эти проблемы, однако, выходят за рамки нашего и без того уж затянувшегося раздела. Мы надеемся, что в дальнейшем удастся еще вернуться к ним (как видите, авторы так и не удержались еще от одного легкомысленного обещания), а пока попытаемся дать разумное объяснение другому свойству ферментов — стереоспецифичности. Так называется избирательность ферментов по отношению к одному из зеркальных изомеров молекул с асимметричным атомом углерода. (Помните — проблема асимметрии биологических молекул?) Теперь, познакомившись с основными принципами образования фермент-субстратных комплексов, можно в общих чертах представить себе, как «удается» ферменту выбирать из смеси стереоизомеров лишь один тип молекул — например, только L-аминокислоты.

Дело в том, что участок молекулы фермента, непосредственно взаимодействующий с молекулой субстрата при образовании фермент-субстратного комплекса (такой участок называют активным центром фермента), характеризуется не только размерами и формой своей «выемки», но и вполне определенным расположением специфических групп: гидроксилов, карбоксилов, алифатических и ароматических боковых радикалов и т. д. Каждая из этих групп способна по-своему содействовать более тесному связыванию молекул фермента и субстрата: например, положительно заряженные функциональные группы фермента могут взаимодействовать с отрицательно заряженными группами субстрата, между группами другого типа могут возникать водородные связи — словом, возможностей для специфических взаимодействий вполне достаточно.

Если рассмотреть теперь, как мы делали ранее, мо-

лекулу субстрата (например, аланина), содержащую асимметричный атом углерода:



с тетраэдрическим расположением заместителей, и предположить, что в активном центре фермента, вовлекающего аланин в некоторую реакцию, происходит связывание субстрата за счет трех групп $—NH_2^+$, $—COOH^-$ (электростатические взаимодействия с группами активного центра) и $—CH_3$ (гидрофобные взаимодействия), то очевидно, что группы, ответственные за поддержание этих взаимодействий, должны образовать в активном центре треугольник. Причем, и это самое главное, такой треугольник будет соответствовать лишь одной из возможных последовательностей обхода вершин по часовой стрелке: либо $—NH_2^+$, $—CH_3$, $—COOH^-$ (левая аминокислота), либо $—NH_2^+$, $—COOH^-$, CH_3 (правая аминокислота). И уж если расположение специфических групп в активном центре фермента способствует связыванию L-аминокислот, то на их зеркальные изомеры, D-аминокислоты, фермент не будет обращать никакого внимания.

Иными словами, явлению стереоспецифичности ферментов тоже можно найти вполне сносное истолкование, исходя из двух «китов» молекулярной биологии: существования строго определенной пространственной структуры белковых молекул и представления об образовании в процессе ферментативной реакции фермент-субстратного комплекса. В заключение нам остается лишь (с привычной уже читателю осторожностью) воспользоваться стандартной формулировкой, которую авторы детективных романов помещают на первой же странице: все конкретные детали описанного механизма действия стереоспецифичного фермента нами вымышлены, а всякое их совпадение с реальными фактами следует считать чисто случайными.

Ну что ж, основные детали первого этапа ферментативной реакции — образование фермент-субстратного комплекса — как будто прояснились. А что дальше? Что происходит с молекулой субстрата, встроенной в фермент-субстратный комплекс? Пока ясно только одно: такая молекула должна претерпеть некие химические превращения — иначе говоря, принять участие в какой-то химической реакции. Причем скорость такой реакции, или, что то же самое, вероятность ее осуществления, должна быть намного выше, чем в отсутствие фермента.

Мы попытаемся объяснить, почему же все так и происходит на самом деле; для этого, однако, придется вернуться к кое-каким из понятий, которые авторы пытались привить читателю в третьей главе (возможно, легкомысленно им пропущенной) — к элементам физической химии, термодинамики, статистической физики, словом, чего угодно, только не биологии.

Впрочем, выражаясь подобным образом, мы нечаянно льем воду на мельницу тех, в чьем представлении образ биолога ассоциируется с чуточку карикатурными олеографиями конца прошлого века: «ботаник», «зоолог», «энтомолог», «натуралист» вообще — прежде всего чудак (и чудак почему-то неизменно тощий и с хилой бороденкой). Авторы рассматривают такие олеографии в старых журналах без обиды и даже с удовольствием; но вот ведь что удивительно — масса людей, никогда и в глаза-то не видевших эти картинки, представляет себе биолога точь-в-точь таким, как персонажи старых олеографий. Конечно, и сейчас встречаются среди биологов бородачи (хоть вовсе не обязательно тощие) или индивидуумы плохо упитанные (хоть даже и без бороды), да не в том корень нашей обиды.

Хуже всего то, что очень, очень многие по сей день представляют себе биологию как науку чисто описательную, не требующую особых мыслительных усилий. Вот идет себе этакий жюль-верновский кузен Бенедикт по джунглям, глядь — ему на шляпу садится бабочка. Присмотрелся — батюшки, это же неизвестный науке вид. Или, например: смотрит иссохший бородач в микроскоп день, другой, месяц, год и вдруг видит: плывет холерный вибрион. Вот тебе сразу и открытие!

Можно было бы, полемизируя с подобными взгляда-



ми, пуститься в пылкие объяснения по поводу того сколько нужно знать, а самое главное — как много приходится размышлять таким вот кузенам Бенедиктам о том, где именно и каким способом следует искать эту самую бабочку или вибрион.

(Заметим вскользь, что поиск, скажем, элементарных частиц «неизвестного науке вида» ничем принципиально не отличается от задачи энтомолога: в обоих

случаях речь идет прежде всего о пополнении и уточнении существующей классификации — будь то бабочки с острова Маврикий или всевозможные сорта мезонов. И тем не менее в глазах широкой общественности, научной в том числе, физики-ядерщики окружены куда как большим почтением — может быть, из-за гигантских и дорогостоящих установок: циклотронов, реакторов, пузырьковых камер? В самом деле, разве можно даже в шутку сравнить синхрофазотрон и марлевый сачок энтомолога!)

И все же мы воздержимся от рассуждений по этому поводу и не только по соображениям дисциплины изложения. Дело в том, что и среди значительной части самих биологов по сей день бытует представление об истинно идеальном облике своего коллеги, как две капли воды сходное с теми, прабабушкиными олеографиями. Какой же вы биолог, справедливо полагают коллеги, если все свое рабочее время вы проводите за спектрофотометром, счетчиком Гейгера — Мюллера или, упаси боже, вычислительной машиной! И если, к примеру, редколлегия сборника «Проблемы зоологии северных морей» получит две статьи, из коих одна будет называться «Исследование веса печени годовалых тюленей в районе острова Врангеля», а другая — «Энтропия плавления ДНК различных ракообразных Карского моря», — можете совершенно не сомневаться, что вторая статья будет отвергнута, а первая — принята. Между тем в обеих речь идет об измерении физических характеристик составных частей обитателей Ледовитого океана. (На всякий случай поспешим заверить редколлегию сборника с таким названием — если он существует, — что приведенный пример никоим образом не связан с реальными сборниками и вообще совершенно не типичен для зоологии северных морей.)

Молекулярная биология вовсе не выделяется в ряду прочих биологических дисциплин тем, что использует понятия и методы точных наук. Термины «вес», «температура», «скорость», «доля сухого вещества», «содержание кальция» совершенно неизбежны на страницах любого вполне традиционного учебника биологии, являясь в то же время бесспорным заимствованием из области физики и химии. Но все они интуитивно понятны каждому, и использование их представляется чем-то естественным в любом контексте. Любые же молекулярные

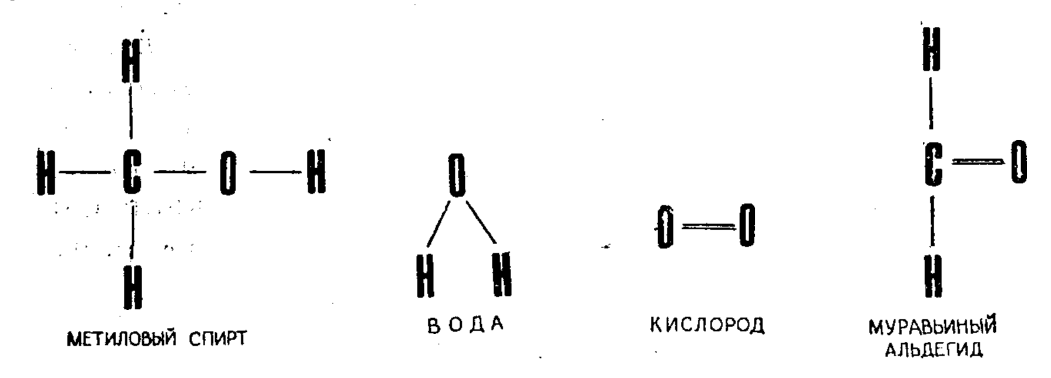
процессы по необходмости должны описываться в терминах менее «обычных». Отсюда и упреки в почти искусственном привлечении понятий физики или химии для обсуждения молекулярно-биологических проблем.

Вот и сейчас нам необходимо рассмотреть несколько специальный вопрос об энергетике химических реакций; без этого трудно продолжать разговор о том, как действуют ферменты. А для того чтобы понять течение ферментативной реакции, надо же знать хоть кое-что о химических реакциях вообще.

Примером нам послужит одно из простейших органических соединений — метиловый спирт CH_3OH. Оно легко окисляется до так называемого муравьиного альдегида с выделением воды:

$$2CH_3OH + O_2 \rightarrow 2CH_2O + 2H_2O.$$

Напомним структурные формулы соединений, участвующих в этой реакции:



Перестройку атомов, соответствующую такой реакции, можно без труда осуществить, пользуясь необходимыми элементами описанного ранее «молекулярного конструктора»: восемью атомами водорода, четырьмя атомами кислорода и двумя — углерода. Но вот задача: почему, собственно, молекула метилового спирта, разлагаясь, дает «на выходе» именно такие молекулы? Ведь при помощи «молекулярного конструктора» можно воспроизвести и другие реакции, например: $2CH_3OH \rightarrow 2CH_4 + O_2$.

Тем не менее самопроизвольного разложения метилового спирта на метан и кислород почему-то не происходит...

К сожалению, наш «молекулярный конструктор», прекрасно подходящий для моделирования пространственной структуры молекулы и ее конформационной подвижности, абсолютно непригоден в другом отноше-

нии: он никак не отражает чрезвычайно важную для химической реакции характеристику валентных связей — их сравнительную прочность, стабильность или, говоря языком физики, энергию их разрыва. Ведь при сборке или разборке молекулярных моделей любой тип валентных связей разрывается или формируется с одинаковой легкостью, а это, увы, совершенно не соответствует действительности.

На самом деле энергия разрыва валентной связи — по-видимому, нет нужды объяснять, что по величине она совпадает с энергией ее образования,— довольно сильно различается в зависимости от типа связи (одинарная, двойная, «полуторная» и т. д.) и от того, какая пара атомов образует такую связь. В нашем случае «молекулярный конструктор» позволяет в принципе формировать разные типы валентных связей, — как одинарных (С—О, О—Н, С—Н), так и двойных (С=О, О=О, С=С и т. д.). Однако «цена», которую система должна «заплатить» за их образование — энергия, — далеко не одинакова. Описывать, как можно теоретически рассчитать такую «цену», мы не будем (иначе над нашим изложением вновь нависнет зловещая тень квантовой механики), а сразу приведем примерный «прейскурант»:

О—Н	120 ккал/моль
С—Н	100 ккал/моль
С—О	90 ккал/моль
С=О	165 ккал/моль
О=О	120 ккал/моль

(Величины энергии валентных связей здесь приведены в килокалориях на один моль — единицах, имеющих наиболее распространенное (хоть и не исключительное) хождение в физико-химической практике. Вообще же в различных физических, химических, технических и т. п. расчетах используются самые разнообразные единицы энергии. Не будем, однако, придавать этому обстоятельству никакого значения, поскольку для взаимного пересчета различного рода энергетических «валют» существует определенный курс, в отличие от обычных валютных курсов, установленный раз навсегда и не подверженный влиянию какой бы то ни было конъюнктуры. Страшно даже подумать, что бы случилось, если бы в очередном номере «Журнала экспериментальной и теоретической физики» было помещено объявление о сни-

жении с 15 июля курса джоуля по отношению к килокалории на 17 процентов!)

Итак, попытаемся с помощью нашего «прейскуранта» проанализировать реакцию окисления метилового спирта:

$$2\left[H-\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-O-H\right]+O=O\longrightarrow 2\left[\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}=O\right]+2\left[\overset{\displaystyle O}{H\diagup\;\diagdown H}\right]$$

Расчет суммарной энергии связей компонентов, находящихся в левой части уравнения реакции, осуществляется очевидным способом:

Тип связи	Количество	Энергия одной связи	Всего
С—Н	6	100	600
С—О	2	90	180
О—Н	2	120	240
О=О	1	120	120
Итого			1140

Совершенно аналогично для правой части

Тип связи	Количество	Энергия одной связи	Всего
С—Н	4	100	400
О—Н	4	120	480
С=О	2	165	330
Итого			1210

Если среди читателей нашей книги попадутся счетно-финансовые работники, они, вне всякого сомнения, воспримут эту страницу как нечто до боли знакомое. Да и не надо вовсе быть счетоводом или бухгалтером, чтобы установить полнейшее сходство приведенных табличек со счетами, выписываемыми, скажем, в сапожной мастерской или ресторане. Есть люди, считающие проверку ресторанных счетов признаком дурного тона; надеемся, что они не станут проверять также и наши расчеты, и мы не обманем их доверия. Ту же часть читателей, которые решат все же наши выкладки проверить, ожидает разочарование: у нас все правильно.

Результаты этих расчетов надо понимать следующим образом. Если нашу систему молекул «разобрать» на отдельные атомы, а затем сформировать из них совокупность веществ, соответствующую либо левой, либо правой части уравнения рассматриваемой реакции, то в первом случае выделилось бы 1140 ккал/моль, во втором — 1210. Во втором случае, таким образом, система должна «потерять» больше энергии — иначе говоря, комбинация $2H_2CO+2H_2O$ является состоянием с более низким значением энергии, чем комбинация $2CH_3OH+O_2$. А это, в свою очередь, означает, что направленность рассматриваемой реакции определена уже хорошо знакомой нам тенденцией самопроизвольного перехода системы в состояние с более низким значением энергии. Освобождающаяся при этом энергия, равная 70 ккал/моль, то есть разности энергий двух состояний, выделяется в виде тепла.

Теперь понятно также, почему не идет самопроизвольно упомянутая реакция разложения метилового спирта на метан и кислород:

$$2CH_3OH \rightarrow 2CH_4+O_2.$$

Если повторить наши нехитрые расчеты для этой реакции, то окажется, что для перестройки системы в требуемом направлении нужна затрата энергии — 90 ккал/моль. Иными словами, такая реакция предполагает переход из состояния с низким уровнем энергии в состояние с более высоким уровнем, что, как мы знаем, невероятно.

Правда, если уж быть совершенно точными, то придется признаться, что использованный нами метод рас-

чета энергии, высвобождающейся в результате реакции, — несомненно, самый простой, — к сожалению, не является универсальным. В его основу положено предположение, что связь данного типа имеет одну и ту же энергию в любом соединении, а это справедливо лишь для очень ограниченного круга соединений. Для большинства реакций подобного рода расчет выглядит намного сложнее (напомним еще раз: квантовая механика!), но всегда его конечный результат — разница в энергии исходных и конечных продуктов — определяет направление химической реакции. Разумеется, мы говорим только о правильно выполненных расчетах...

Однако в биохимической литературе нередко можно встретить и обратные примеры (на этот раз речь идет о реакциях). Даже в нашем сочинении, хоть его и нельзя назвать биохимическим (впрочем, авторы и сами понимают: той карикатуре на молекулярную биологию, которая лежит сейчас перед читателем, попросту нет названия), была приведена, например, реакция образования пептидной связи между парой аминокислот — важнейшая реакция синтеза белков — и записана она была в виде:

$$H_2N-\underset{\substack{|\\R_1}}{CH}-COOH + H_2N-\underset{\substack{|\\R_2}}{CH}-COOH \rightarrow$$

$$H_2N-\underset{\substack{|\\R_1}}{CH}-CO-NH-\underset{\substack{|\\R_2}}{CH}-COOH+H_2O$$

А между тем расчет показывает, что предлагаемая реакция самопроизвольно должна идти в обратном направлении. Но ведь реакция синтеза пептидной цепочки протекает в каждом организме, и вполне убедительное подтверждение тому уже хотя бы одно только наше с вами существование. В чем же дело?

Здесь нет никакого парадокса; просто приведенная выше форма записи реакции — сокращенная, показы-

вающая лишь существенную ее часть, — в известной мере условна. Более полная (хотя все еще весьма лаконичная и схематическая ее запись) приобретает вид:

$$H_2N-\underset{\displaystyle}{\overset{\displaystyle R_1\atop|}{CH}}-COOH+H_2N-\overset{\displaystyle R_2\atop|}{CH}-COOH+H_2(PO_3H)_3-A\rightarrow$$

$$\rightarrow H_2N-\overset{\displaystyle R_1\atop|}{CH}-CO-NH-\overset{\displaystyle R_2\atop|}{CH}-COOH+H_4P_2O_7+H(PO_3H)-A$$

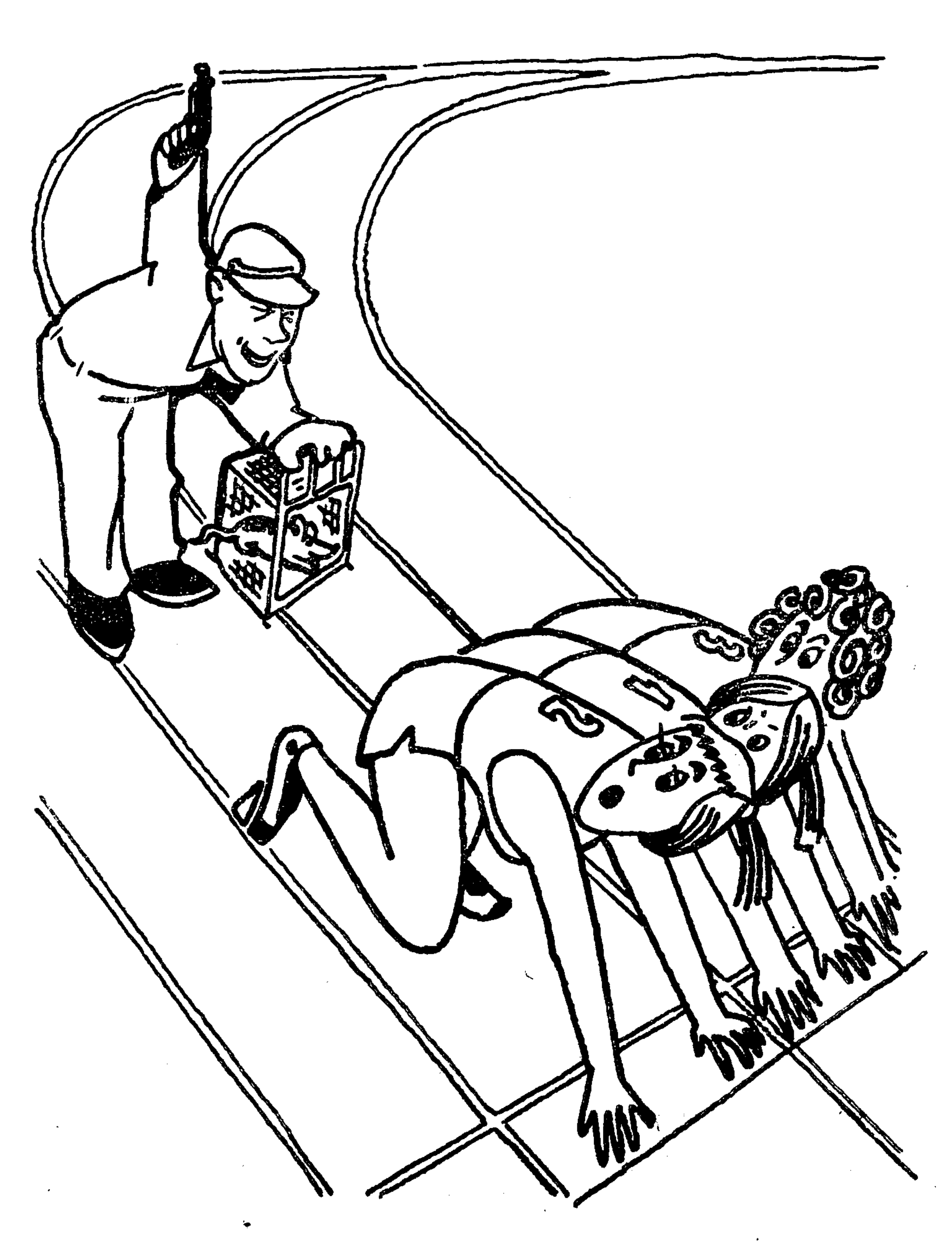
Третий компонент, появившийся в левой части уравнения, — это аденозинтрифосфат (АТФ) — универсальное биологическое «горючее», поставляющее энергию (в виде «богатых» энергией валентных связей) для тех реакций, осуществление которых самопроизвольно невозможно. В рассматриваемом случае молекула АТФ расщепляется, причем для реализации этой реакции используется молекула воды, освобождающаяся при синтезе пептидной связи. В результате суммарный энергетический эффект всех перестроек обеспечит течение реакции в целом в направлении слева направо, то есть в направлении синтеза пептидной связи.

Следовательно, две аминокислоты, «стремящиеся» объединиться, не могут сделать это непосредственно — им необходим «посредник». Такая ситуация, вообще говоря, довольно характерна для биохимических реакций (а также для обмена квартир, где «посредник» в лице бюро обмена играет, пожалуй, еще более существенную роль). Ясно, однако, что она весьма значительно усложняет течение реакции — последовательность промежуточных превращений, приводящую к требуемому результату. И «разобраться» во всех этих сложностях и нюансах биохимической реакции, «свести друг с другом» нужные молекулы в нужный момент, способны лишь ферменты.

САМЫЙ ПРОСТОЙ СПОСОБ СТАТЬ МАСТЕРОМ СПОРТА

Снова (в который раз!) авторам приходится начинать новый раздел с извинений перед читателем. И поделом: мало того, что обещанное объяснение таинственных

свойств ферментов то и дело прерывается обширными и не слишком интересными отступлениями на разные побочные темы, последнее «бухгалтерское» отступление оказалось оборванным на полуслове. Нельзя, правда, сказать, что оно было совсем уже бесполезным: теперь мы знаем, что вопрос о принципиальной возможности осуществления той или иной химической реакции ре-



шается сопоставлением энергии исходной и конечной системы молекул. Если процесс перехода «исходные вещества $\rightarrow$ продукты реакции» сопровождается понижением энергии, реакция возможна, если нет, то нет.

Но ведь, обольщая доверчивого читателя различными загадочными намеками, авторы посулили объяснить вовсе не это: речь шла о том, как удается ферментам достичь необычайно высокой «производительности» ферментативных реакций, или, иными словами, речь шла о скоростях реакций. А вот как раз на эту тему пока ничего и не говорилось. И напрасно, ибо, как прекрасно знают химики, даже при условии равенства разности энергий начального и конечного состояний, разные реакции могут весьма существенно отличаться по скорости течения. Стало быть, скорость реакции не зависит от ее направления, от разности энергий конечного и начального состояния системы молекул. А от чего же зависит?

Скорость реакции зависит от способа перестройки исходных продуктов в конечные, или, как говорят, от механизма реакции. Ведь на «разборку» атомов — деталей нашего «молекулярного конструктора» — нужно, как мы уже знаем, затратить определенную энергию. И, хоть впоследствии, при «сборке», она будет с лихвой компенсирована, в начале процесса реакции взять ее неоткуда, так что энергия эта должна поступить в систему реагирующих молекул извне, из окружения. Именно от этого первоначального энергетического «взноса» — его называют «энергией активации реакции» — и зависит скорость реакции. А размер первоначального «взноса» как раз и определяется способом перестройки молекул, принимающих участие в реакции.

Возьмем хотя бы описанную уже нами реакцию окисления метилового спирта. Если попытаться, скажем, провести полную «разборку» молекул метилового спирта и кислорода с тем, чтобы потом «собрать» из отдельных атомов молекулы муравьиного альдегида и воды, то, как убеждают наши расчеты, она потребует довольно значительных затрат энергии — более тысячи килокалорий на моль. Где же взять такую «чертову пропасть калорий»? (Выражение, заимствованное нами у известного американского ученого и юмориста, профессора геологии Г. Маккинстри.) В отсутствие специальных воздействий надеяться остается лишь на случайный тепловой

толчок, однако, даже учитывая возможность упоминаемых в третьей главе «молекулярных чудес», ждать толчка такой большой силы (при комнатных температурах) придется уж очень долго. Во всяком случае, можно смело утверждать, что с тех пор, как земная кора остыла до температур менее сотни градусов, ни одной молекуле метилового спирта, находящейся в поверхностных слоях Земли, не удалось окислиться по рассмотренному только что механизму — с помощью полной «разборки» на атомы, — ибо энергия активации такой «реакции» непомерно высока.

Ну что ж, поразмыслив, можно прийти к выводу, что ту же самую перестройку можно осуществить и более «экономно»: оторвать у молекулы метилового спирта по одному атому водорода от углерода и кислорода, разорвать пополам молекулу кислорода — и достаточно. Три связи, всего-то чуть больше трехсот килокалорий на моль...

Впрочем, можно и по-другому... но здесь мы прервем наш взволнованный рассказ о возможных механизмах реакции окисления метилового спирта, поскольку, откровенно говоря, истинный механизм этой реакции нас ни капельки не интересует. Для наших авторских интересов важно лишь, что на рассмотренных примерах мы, пользуясь условными и подчас чересчур вульгаризованными представлениями, проиллюстрировали тот факт, что каждая химическая реакция может идти разными способами — с разными величинами энергии активации реакции. Для каждой реакции общее число принципиально мыслимых механизмов очень велико. Кстати говоря, оно вовсе не определяется всевозможными перестановками групп атомов в «молекулярном конструкторе»: здесь в игру вступают более тонкие, более сложные, но, повторяем, совершенно для нас неинтересные эффекты. Спрашивается, какой же из возможных механизмов реализуется в действительности?

Очевидно, тот, которому соответствует наименьшая энергия активации: ведь случайный переход системы в состояние с энергией, большей основного, тем менее вероятен, чем выше энергия этого состояния. Следовательно, преобладающим механизмом окажется именно механизм с наименьшей энергией активации: его доля в общем объеме возможных превращений будет тем больше, чем более он отличается по энергии активации от

прочих возможных способов реализации реакции. В известном смысле это напоминает ситуацию, встречающуюся в горном туризме: среди тропинок, соединяющих две долины, наиболее густой поток туристов бывает на той, которая ведет через самый низкий перевал. Однако даже низкий перевал может оказаться достаточно высоким — и тогда, вполне естественно, число любителей горных прогулок поубавится. Оно и понятно: песни о суровом, нордическом мужестве и стальной солидарности покорителей гор прекрасно звучат и в «нелегких» условиях турбазы с паровым отоплением.

Итак, ускорить течение реакции — это значит, как теперь выяснилось, понизить энергию ее активации. Именно к этой задаче и сводится, главным образом, действие катализаторов. Мы не будем рассказывать здесь о том, как справляются с этой задачей небиологические катализаторы, а сразу перейдем к катализаторам биологическим — ферментам.

Акт ферментативного катализа начинается (это мы уже знаем) с образования фермент-субстратного комплекса. Происходит такое образование очень быстро (опять-таки мы уже знаем почему: из-за взаимной «согласованности» пространственных структур молекул субстрата и фермента), а это, в свою очередь, означает, что энергия активации реакции образования фермент-субстратного комплекса мала.

Однако фермент-субстратный комплекс — соединение крайне нестойкое. Оно легко распадается либо на исходные молекулы (фермент и субстрат), либо — что очень важно — вступая в реакцию с определенными веществами, находящимися в окружении, дает некоторую новую совокупность продуктов, причем сама молекула фермента освобождается. Эта реакция протекает также весьма быстро.

Таким образом, начальный и конечный результат реакции, идущей в присутствии и отсутствии фермента, может быть одинаков; сама молекула фермента также не претерпевает в конечном счете никаких химических изменений. Различие же в скорости обеих реакций объясняется очень просто: вместо одной медленной реакции (высокая энергия активации) во втором случае последовательно осуществляются две быстрые (с низкой энергией активации каждая). Возвращаясь к нашей горно-туристской модели — вместо одного сравнительно

высокого перевала надо преодолеть два, но очень низких.

Впрочем, эта аналогия, пожалуй, не вполне удачна: сроки туристского похода, конечно, уменьшатся от замены одного высокого перевала двумя низкими, но не настолько, чтобы дать представление о чудовищном ускорении ферментами химических реакций. Попробуем подойти к делу по-другому: скорость реакции есть, как известно (мы даже упоминали об этом где-то), характеристика вероятности ее осуществления. Представляете, как резко бы подскочила вероятность стать мастером спорта для спортсменов — прыгунов в высоту, если бы правила позволили вместо зачетного норматива (более 2 метров) взять две высоты по метру с небольшим! Вместо сотен мастеров по этому виду спорта появились бы миллионы, то есть вероятность возросла бы в тысячу раз: примерно такую пропорцию и приводят обычно, говоря о преимуществах биологических катализаторов.

Объяснение принципов действия ферментов следовало бы завершить ответом на последний существенный вопрос: почему энергия активации реакции, приводящей к химической модификации молекулы субстрата, оказывается столь низкой? Вполне безукоризненный (или, как любят в подобных случаях выражаться авторы научных статей, корректный) ответ на него дать трудно. Прежде всего потому, что в случае различных ферментов конкретные механизмы таких реакций могут разниться очень сильно. Наиболее существенный (и общий для всех случаев) момент, определяющий это явление, заключается в следующем.

При образовании фермент-субстратного комплекса молекула субстрата оказывается ориентирована на поверхности молекулы фермента таким образом, что в непосредственной близости от того «места» в молекуле субстрата, которое подлежит перестройке, оказывается атом или группа атомов фермента, активно взаимодействующих с модифицируемой частью молекулы субстрата и как бы «провоцирующих» реакцию.

Детальное объяснение процесса такой «провокации» далеко выходит за рамки этой книги и, кроме того, не очень-то целесообразно. Достаточно сказать, что с точки зрения любого химика здесь нет ничего особенного: подобные эффекты довольно часто встречаются в «обычной» химии.

Гораздо интереснее другое: пространственная структура молекулы фермента, оказывается, «замешана» и в этом процессе! Ведь из сказанного выше следует, что «принимающий» участок поверхности молекулы фермента не просто формируется в «слепок» молекулы субстрата, но и организован таким образом, чтобы взаимодействующие с субстратом атомы расположились в нужном месте. Другими словами, не только первый, но и второй этап «технологического цикла» акта ферментативного катализа имеет своим основанием определенную, уникальную пространственную структуру молекулы фермента.

Что ж, вряд ли читатель, внимательно прочитавший предыдущие главы, удивится такому выводу. О выдающейся роли трехмерной структуры белковых молекул как способа реализации генетической информации говорилось еще в самом начале нашего изложения. А материал последующей — хоть и весьма краткой — главы еще больше укрепит, как мы надеемся, его уважительное отношение к белкам, поскольку жизнь любого, в том числе и читательского, организма почти всецело зависит от структуры, а значит, и функции белков.

ГЛАВА 6. ЖИЗНЬ В КАРИКАТУРЕ

Несколько полушутливых строчек, предваряющих каждую главу нашего повествования, уже стали, как нам кажется, своеобразной традицией: хорошей или дурной — судить читателю. Но, честное слово, готовясь к рассказу о функциональной роли белковых молекул в основных жизненных процессах, поневоле сбиваешься на высокоторжественный и даже патетический слог, более подходящий для выступления на юбилейных торжествах, чем для «оживления» сухого, в сущности, околонаучного трактата.

Так что на этот раз придется обойтись без привычного зубоскальства, неуместного в столь ответственный момент перехода к святая святых естествознания — жизни.

БЕЛОК — ОСНОВА ЖИЗНИ

В другой ситуации такой заголовок показался бы слишком выспренним, но читатель, предупрежденный о недопустимости всяких ухмылок, наверняка поймет нас правильно. И это несмотря на то, что пока мы рассмотрели только один аспект деятельности белковых молекул в организме — ферментативный катализ.

Называя именно этот аспект наиболее важным, мы, вне сомнения, понимаем всю условность такого утверждения. Зачем же противопоставлять ферменты, скажем, сократительным белкам, от которых зависит подвижность наших мышц? Нет, конечно, умолчание о многих функциях белков в организме диктуется вовсе не «второстепенностью» этих функций, а исключительно особенностями структуры настоящей книги. И все же мы должны хотя бы вкратце остановиться на роли белков в процессах самосборки надмолекулярных структур клетки.

Простейший пример «самособирающегося» надмолекулярного комплекса — четвертичная структура белка — уже был нами вскользь описан. Но благодаря бел-

кам специфической пространственной структуры оказывается возможным самопроизвольное формирование многих, гораздо более сложных структур — элементов клетки. При этом в структуры такого типа наряду с молекулами белков вовлекаются также и соединения иной природы.

Так, белки в сочетании с РНК особого сорта образуют надмолекулярные частицы — рибосомы, играющие



первостепенную роль в процессе биосинтеза белковых молекул на матричной РНК. Другие белки совместно с соединениями жировой природы, липидами, самопроизвольно формируют на поверхности клеток мембраны — тончайшие образования, регулирующие материальный обмен клетки с наружной средой.

И все эти и другие сложнейшие структуры целиком определяются и удерживаются невалентными межмолекулярными взаимодействиями, причем образуются они, повторяем, самопроизвольно. Этот факт можно объяснить только способностью белковых молекул принимать в растворе строго определенную пространственную форму, что, как видим, оказывается определяющим фактором также и для процесса самосборки.

С большим трудом удерживаются авторы от триумфального восклицания: «А мы что говорили?!» И в самом деле, слова о том, что именно в пространственном строении молекул белков следует искать объяснение почти всех их удивительных свойств, оказались без малого пророческими. Читатель имел возможность убедиться в их правоте: избирательность ферментов, их стереоспецифичность, быстродействие в качестве катализаторов, способность упорядочить запутаннейшие цепи химических реакций в организме, участие молекул белков в самосборке надмолекулярных структур — все это прочно связано с представлением о третичной структуре белков — соединений, удивительнейших во всех отношениях.

И в самом деле, даже если ограничиться лишь двумя функциями белка — ферментативной и структурообразовательной, — поражаешься разнообразию возможностей белков. Подумать только: комбинируя в линейной последовательности двадцать аминокислотных остатков, природе удается «получить» ферменты, контролирующие тысячи химических реакций самой разнообразной природы или блоки надмолекулярных структур (подчас очень причудливых), число которых и вовсе уж не поддается оценке.

Именно белки являются тем удивительно пластичным инструментом и материалом одновременно, обеспечивающим существование и функционирование всех живых структур любого организма. Ведь даже когда основная масса организма образована веществами небелковой природы, как, например, у большинства растений,

собственно жизненные процессы протекают лишь в тех структурах, где содержится много белка. Ибо в древесине, пробке, оболочке взрослой растительной клетки практически никаких процессов обмена веществ не происходит, это мертвые образования, выполняющие чисто механические функции. А функциональной основой жизни, обусловливающей всякое активное ее проявление, всегда оказываются белки.

И однако, будем справедливыми. В одной из важнейших функций всякого живого организма белковым молекулам верно и очень изобретательно ассистируют также и молекулы другого важнейшего класса биополимеров. Ибо, как справедливо отметил один известный биохимик, белки могут все, кроме одного: они не могут копировать самих себя.

НАЗАД К НУКЛЕИНОВЫМ КИСЛОТАМ

Наше возвращение к нуклеиновым кислотам вызвано вовсе не тем, что авторские пристрастия вдруг изменились и белки перестали ходить у нас в любимчиках. Просто для дальнейшего прославления роли белков в жизненных процессах нам необходимо познакомиться со схемой их синтеза, и здесь никак не обойтись без деталей некоторых молекулярных механизмов, где первостепенную роль играют молекулы РНК и ДНК. В первой главе об этих процессах — самокопировании молекул ДНК, размножении РНК-овых копий, синтезе белка — уже шла речь, но тогда мы вынуждены были обойтись чисто формальным, символическим их описанием (пусть даже и хореографическим). Теперь же, вооруженные запасом необходимых сведений о молекулярных структурах и взаимодействиях, мы готовы заново рассмотреть и молекулы нуклеиновых кислот, и процессы их воспроизведения.

Итак, прежде всего о структуре комплементарных парных комплексов молекул ДНК, о которых шла речь в начале книги. Комплементарные пары оснований, напоминаем, образуют аденин с цитозином и гуанин с тимином. Аденин и гуанин относятся к числу так называемых пуриновых оснований; эти основания представляют собой два сочлененных цикла — шестичленный и пятичленный, образующих одну плоскость. Два других осно-

вания, цитозин и тимин — пиримидиновые, содержат только шестичленный цикл. Таким образом, схема соединения оснований такова, что большое основание образует комплементарную пару с малым, но никогда — большое с большим или малое с малым. На вопрос же о том, почему большой гуанин объединяется именно с малым цитозином, но не с малым тимином, также ответить сравнительно легко. При сближении определенным образом ориентированных ароматических колец гуанина и цитозина между ними возникают три водородные связи, причем группы, участвующие в их образовании, хорошо соответствуют друг другу. При сближении аденина и тимина также появляются водородные связи, но только две. А вот между аденином и цитозином водородные связи либо не образуются вовсе, либо, если и возникают, то очень слабые.

С учетом этих подробностей становится ясной природа сил, удерживающих комплементарные нити ДНК вместе: пара комплементарных оснований образует общую плоскость из двух колец, стянутых водородными связями. При этом такие вот плоские элементы, складываясь друг с другом, образуют как бы стопку правильной формы. Эта стопка удерживается невалентными силами, а вдоль нее, закручиваясь в форме спирали, тянутся две нити регулярной, повторяющейся части молекулы — сахаро-фосфатный остов. Поэтому такая структура и называется двойной спиралью ДНК.

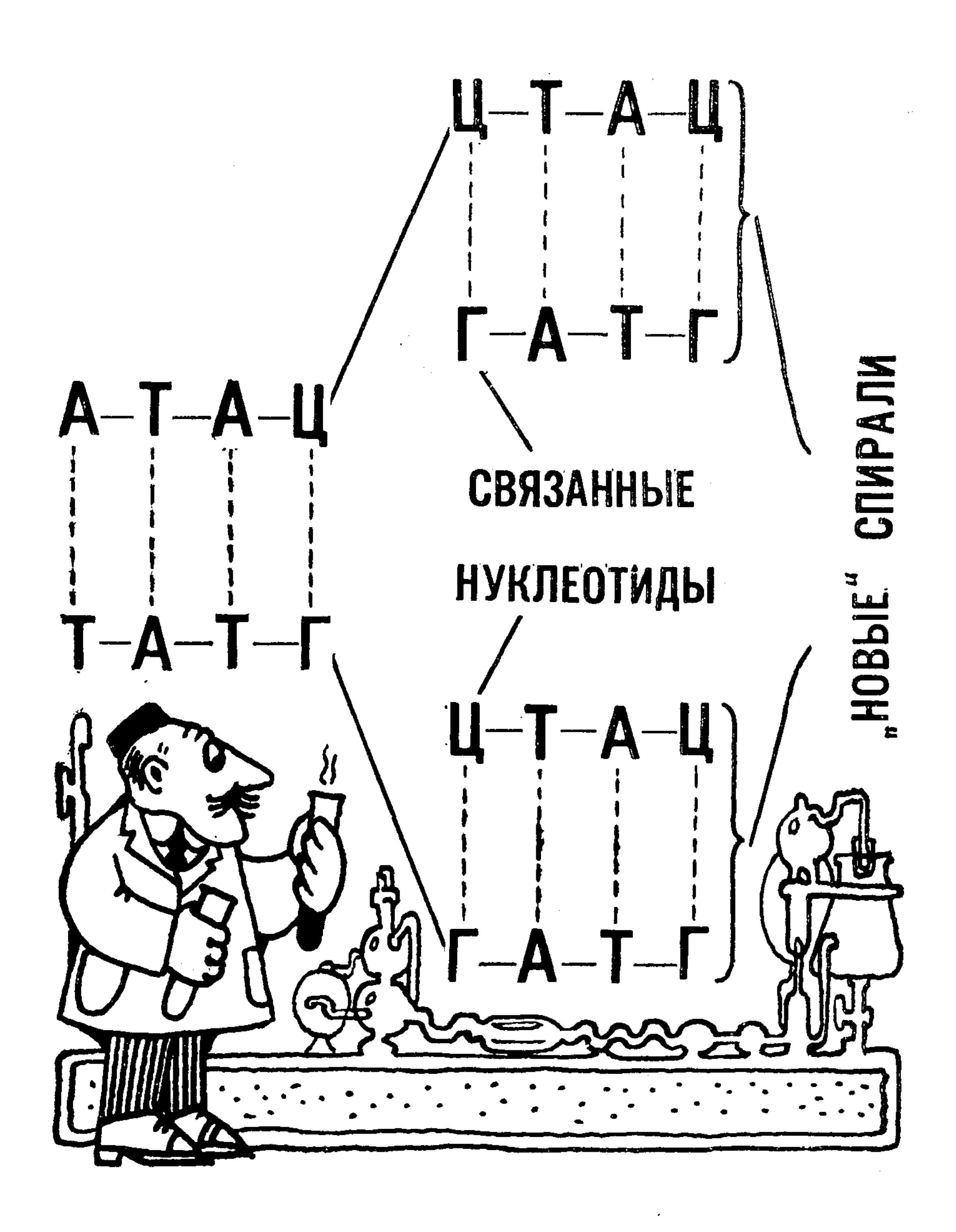
Впрочем, кто же в наши-то дни этого не знает! Знаменитая двойная спираль. В некотором роде символический знак новой биологии. На фасаде главного корпуса Академии наук БССР, возведенном несколько десятилетий назад, есть барельефы с изображением символов науки, имевших хождение в те годы, — глобуса, реторты и электрофорной машины. Так вот, если в ближайшее время президиум академии решит заменить их чем-то более созвучным эпохе, то, по нашему мнению, скорее всего это будут спутник, стилизованный атом лития (три электрона), и, конечно, двойная спираль — символ чего-то биологического.

Здесь надо отметить, что очень широко распространено даже среди части биологов совершенно ошибочное представление, будто образовывать спиральные структуры могут только биологические полимеры и что именно в этом заключен сам таинственный смысл их «био-

логичности». Однако спираль — наиболее естественное состояние почти всякого полимера при невысоких температурах; в кристаллической форме до 90 процентов полимерных молекул свернуты в спираль, в растворах также могут спирализовываться значительные участки зауряднейших, хорошо знакомых нам из повседневного быта полимеров — полиэтилена, полихлорвинила, нейлона и т. д. Так что способность молекул белков и ДНК к образованию спиральной структуры не является каким-то загадочным свойством, выделяющим их в ряду прочих полимеров. Но существование именно такой пространственной структуры спирали ДНК — факт в высшей степени замечательный, и его открытие Дж. Уотсоном и Ф. Криком в 1953 году по праву считается одним из главных событий биологии XX века.

Собственно говоря, «открытие» не вполне подходящее слово. Дж. Уотсон и Ф. Крик предсказали эту структуру, исходя из самых общих положений кристаллографии и рентгенограмм, истолковать которые можно было очень и очень по-разному. Их работа не только положила начало триумфальному (как, по крайней мере, кажется со стороны) шествию молекулярной биологии — она утвердила право биологов на теоретические исследования, считавшиеся до тех пор почти неприличными. Сам великий Э. Чаргафф — звезда первой величины в области исследования нуклеиновых кислот — отнесся к намерению Дж. Уотсона и Ф. Крика расшифровать структуру ДНК чисто умозрительными методами с великолепным ироническим презрением. Буквально накануне публикации Дж. Уотсоном и Ф. Криком их эпохальной статьи он справлялся в письме к руководителю лаборатории Дж. Кендрью, чем там занимаются его клоуны от науки. Такова была участь биолога-теоретика в недавнем прошлом (к сожалению, также и значительное время спустя — авторам известны многочисленные примеры).

Уже сама структура двойной спирали подсказывает способ реализации процесса репликации. Ведь если основания обладают столь четко выраженным попарным сродством, значит, у одиночной нити ДНК каждый свободный нуклеотид будет «стараться» занять место напротив своего партнера. А после этого стоит только последовательно соединить их, выстроенных таким образом, в одну нить. Так оно примерно и происходит на са-



мом деле. В процессе репликации двойная спираль раскручивается, и на каждой отделившейся ее нити «нарастает» новая комплементарная нить.

Присоединившиеся нуклеотиды «сшиваются» с остальной частью наращиваемой нити при помощи специального фермента. Вот и все. Раскручивание старой и наращивание новых спиралей продолжается до тех пор, пока спираль не раскрутится полностью, а каждая

из ее нитей образует со свежесинтезированной комплементарной копией новую двойную спираль.

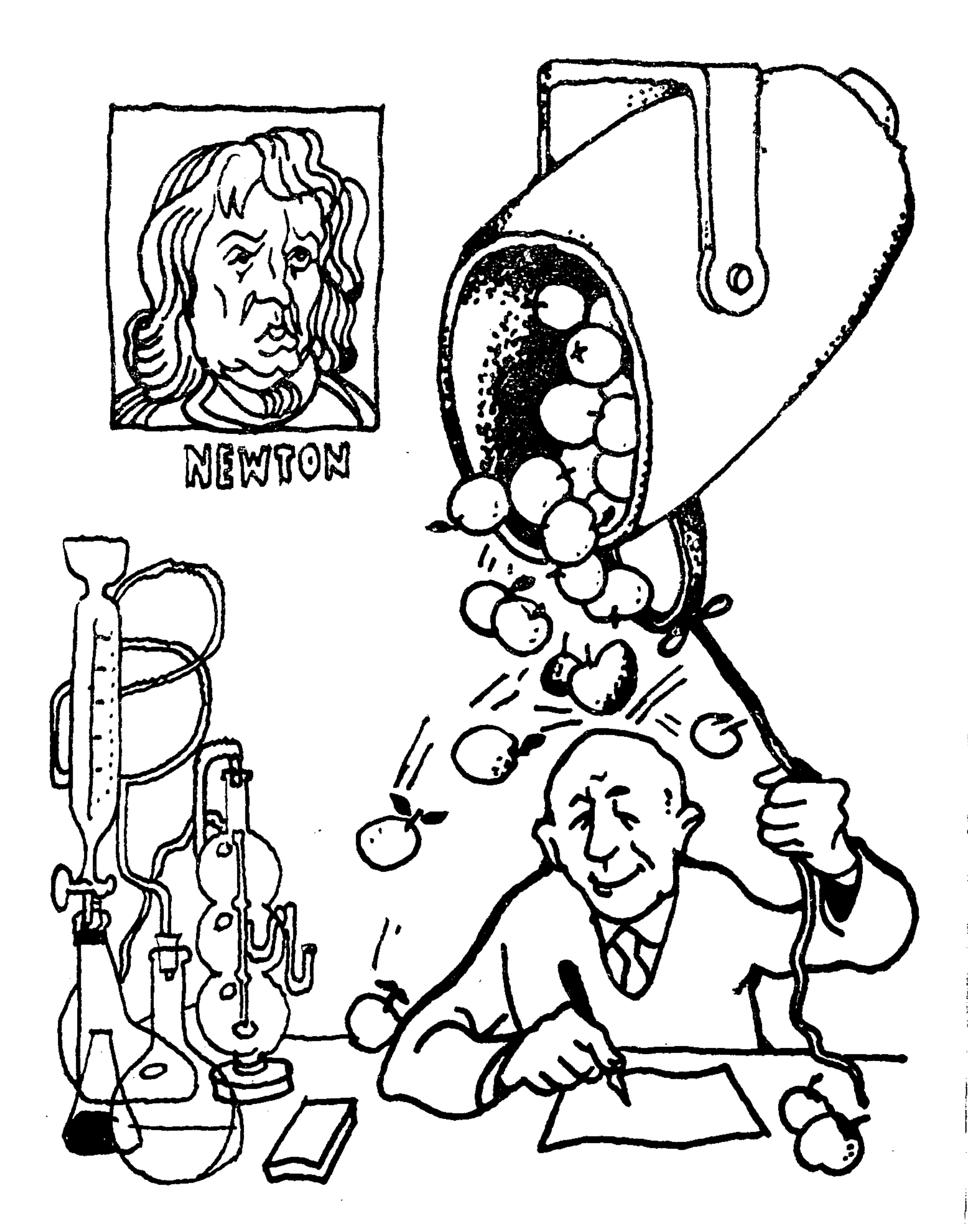
Схема процесса транскрипции — синтеза молекул РНК на матрице ДНК — в принципе сходна с репликацией; это и неудивительно, если вспомнить значительную структурную близость молекул ДНК и РНК. Наиболее существенное отличие заключается в том, что комплементарная последовательность РНК копирует не всю молекулу ДНК, а только ее фрагменты; важно также, что в качестве матрицы для синтеза РНК используется только одна из нитей, образующих двойную спираль, но не ее комплементарная копия. В искусственных условиях удается получить смешанную двойную спираль, образованную молекулами РНК и ДНК; такие спирали характерны для некоторых вирусов.

КАК СИНТЕЗИРУЮТСЯ БЕЛКИ

И процесс репликации, и родственный ему процесс транскрипции способны вызвать немало удивления совершенством своей организации даже в столь бледном и лишенном подробностей описании. Однако по сравнению с молекулярными механизмами биосинтеза белка они выглядят сравнительно простыми и почти очевидными.

В процессе синтеза молекул нуклеиновых кислот расположение нуклеотидов в определенном порядке происходит как бы само по себе, за счет сродства каждого из нуклеотидов к своему комплементарному партнеру. Первоначально биологи предполагали, что и при синтезе белка на матричной молекуле РНК происходит нечто подобное: каждая аминокислота стремится «примкнуть» к кодирующему ее триплету, а последовательное соединение аминокислот осуществляется особым ферментом.

Начались поиски принципов структурного соответствия между аминокислотами и кодирующими их триплетами, более того, кое-кому такие принципы удалось даже установить. Многие значительные открытия побуждают исследователей действовать по аналогии и по этой самой аналогии открывать несуществующие вещи. Это относится, конечно, не только к биологам. Скажем, очень часто в качестве примера блестящего успеха тео-



ретической научной мысли приводят открытие французским астрономом У. Леверье планеты Нептун — знаменитое «открытие на кончике пера».

В этой связи редко вспоминаются факты менее известные: когда У. Леверье опубликовал свою работу и астрономы действительно нашли в указанном им месте неизвестную ранее планету, как из рога изобилия посыпались сообщения об открытии «по методу Леверье»

еще примерно полутора десятков абсолютно несуществующих планет. Некоторые из них исходили — увы! — от самого У. Леверье, до конца своей жизни не отказавшегося от попыток обнаружить на орбите, находящейся внутри орбиты Меркурия, планету Вулкан, существование которой им было предсказано.

Словом, процесс «считывания» нуклеотидной последовательности молекулы РНК, приводящий к образованию белковой молекулы с соответствующей аминокислотной последовательностью, оказался организованным совершенно иначе и намного сложнее, чем процессы копирования молекул нуклеиновых кислот.

Взять хотя бы то, что отнюдь не все типы молекул РНК, находящиеся в клетке, несут информацию о первичной структуре каких-нибудь белковых молекул. Молекулы РНК с такой функцией называют информационной РНК. Есть, однако, и иного типа молекулы РНК, играющие первостепенную роль как раз в процессе сопоставления каждому триплету информационной РНК соответствующей ему аминокислоты. Этот тип молекул РНК носит название транспортной РНК.

Такое название, на наш взгляд, не вполне точно отражает функцию этих молекул. Может сложиться впечатление, что это молекулы-«подвозчики», в то время как никакой специальной деятельности по перемещению аминокислот к информационной РНК они не выполняют. Правильнее, по-видимому, рассматривать их как своеобразные молекулы-«переводчики». Судите сами. В клетке есть двадцать типов молекул транспортной РНК — по числу аминокислот, используемых в белковом синтезе. Каждая из аминокислот может образовать некоторое промежуточное соединение со «своей» транспортной РНК. При этом само «узнавание» аминокислотой подходящей молекулы транспортной РНК не происходит непосредственно: и в этом случае нет никаких сил специфического сродства двух молекул, которые определяли бы подобное связывание. Эту функцию выполняет специальный фермент — аминоацилсинтетаза. Ферментов этого типа в клетке также двадцать.

Мы уже много говорили о специфичности ферментов, так что первый этап акта связывания аминокислоты с молекулой подходящей транспортной РНК — образование промежуточного комплекса фермента со «своей» аминокислотой — вполне понятен. Однако ами-

ноацилсинтетаза обладает еще одним типом специфичности: она способна также «узнавать» и соответствующую данной аминокислоте транспортную РНК. «Захватив» молекулу аминокислоты, фермент взаимодействует с определенным участком молекулы транспортной РНК и присоединяет к ней молекулу аминокислоты. Обратите внимание, что на этом этапе единственным элементом, наделенным способностью к «узнаванию», является именно белок — фермент аминоацилсинтетаза, обладающий избирательным сродством, с одной стороны, к определенной аминокислоте, с другой — к молекуле соответствующей ей транспортной РНК.

Образование комплекса аминокислоты с молекулой транспортной РНК без посредничества ферментов совершенно невозможно. Ибо если бы даже эта парочка и научилась «распознавать» друг друга (такое вполне мыслимо), то соединяющая их связь уж никак не могла бы возникнуть сама по себе. На ее образование нужно затратить некоторое количество энергии, а реакции такого типа, как мы знаем, в организме выполняются только при участии ферментов.

Итак, первый этап биосинтеза белковой молекулы завершен: аминокислота прочно связана с соответствующей транспортной РНК. Важнейший же инструмент второго этапа — сравнительно крупные частицы, называемые рибосомами (мы уже упоминали о них, когда шла речь о процессах самосборки). Конечно же, «крупные» они только по молекулярным масштабам: рибосома примерно в сто раз «тяжелее» средней белковой молекулы. Ее размер — около двухсот ангстрем. Рибосома состоит из двух неравных субъединиц, различающихся по величине примерно вдвое. «Материал», из которого построены рибосомы, — это белки и РНК, но опять-таки РНК совершенно особого типа.

Рибосомная РНК, так же как и транспортная, не содержит информации об аминокислотной последовательности каких-либо белков; кстати, и вообще не очень понятно, зачем она присутствует в рибосомах (как видите, молекулярная биология тоже кое-чего не знает!).

Термин «инструмент», примененный нами выше в отношении рибосомы, возможно, не очень точен. Правильнее было бы, наверное, назвать ее рабочим столом, на котором идет синтез белка. Происходит это следующим образом. Рибосома связывается с нитью информацион-

ной РНК в том месте, где начинается запись аминокислотной последовательности некоторого белка. Механизм «узнавания» этого места легко себе вообразить: в состав рибосомы входит РНК, и участок, комплементарный какой-то «метке» на информационной РНК, может уже известным нам образом связаться с упомянутой «меткой». После этого рибосома готова к приему первого комплекса транспортной РНК с аминокислотой.

Этот комплекс взаимодействует как с самой рибосомой, так и с триплетом информационной РНК, следующим за «меткой». «Сцепление» транспортной РНК с информационной основано на том, что в определенной части структуры молекулы транспортной РНК есть так называемый антикодон — тройка оснований, комплементарная триплету, — который кодирует данную аминокислоту в информационной РНК. Взаимодействия, возникающие внутри комплекса рибосомы с обеими молекулами, приводят к некоторым его перестройкам. Молекула аминокислоты отщепляется от молекулы транспортной РНК и связывается с рибосомой; последняя, в свою очередь, несколько перемещается вдоль молекулы информационной РНК. После этого транспортная РНК отделяется.

(Такой образ действий молекулы транспортной РНК позволяет понять происхождение другого варианта ее названия — «мессенджер-РНК», или просто «мессенджер». О том, что это иноязычное заимствование, нечего и говорить. Остается только объяснить, откуда он взялся.

«Стэнли Мак-Брайд еще раз взглянул на часы. Со времени звонка Мейсона прошло уже около двадцати минут, но посыльный все еще не появлялся. Если он не придет в течение последующих трех минут, Стэнли вынужден будет покинуть «Карлтон-отель»: он знает, что полиция не слишком снисходительна к нарушителям сухого закона.

В дверь постучали. Со вздохом облегчения Стэнли поднялся из кресла. На пороге стоял посыльный в расшитой галунами курточке:

— Пакет для вас, сэр...»

Так вот, если подобного рода сочинения читать в английском оригинале, то выяснится, что этот самый посыльный с его непременными галунами и есть мессенджер. Вот откуда берет свое начало термин «мессен-

джер-РНК»; понятно, что и к нему могут быть предъявлены те же упреки, которые страницей раньше мы предъявляли к выражению «транспортная РНК».)

В результате перемещения рибосомы напротив того места, где происходит посадка на нее транспортной РНК, оказывается уже другой триплет, и теперь та же история повторяется с новой молекулой транспортной РНК. Различие заключается единственно в том, что «доставленная» ею молекула аминокислоты при участии специальных ферментов вовлекается в образование пептидной связи с уже имеющейся на рибосоме аминокислотой. Опять сдвиг рибосомы относительно молекулы информационной РНК ровно на один триплет, опять с рибосомой связывается новая молекула транспортной РНК, к которой «прикреплена» очередная аминокислота, и так далее. До того момента, когда рибосома дойдет до очередной «метки» на молекуле информационной РНК, «метки», сигнализирующей окончание последовательности белковой молекулы. Затем рибосома отделяется от нити РНК, а готовая белковая молекула — от рибосомы; синтез завершен.

Иными словами, если уж сравнивать процесс синтеза белковой последовательности на матрице информационной РНК, как это часто делается в популярной литературе, с переводом с одного языка на другой, то нужно говорить о двойном переводе: сначала, скажем, японский текст с помощью японско-английского словаря переводится на английский язык, после чего уже с помощью англо-русского словаря — на русский.

Образование комплекса аминокислоты с транспортной РНК является, по этой схеме, лишь первым этапом перевода, а роль «словаря» здесь выполняет набор обоюдоспецифичных ферментов. (Возможно, некоторые из наших читателей, разобравшись в описанном процессе, еще раз посетуют на излишнюю сложность и запутанность молекулярных механизмов биологического кодирования. Но, во-первых, все эти механизмы — повторим еще и еще раз — обслуживаются практически никогда не ошибающимися ферментами, а во-вторых, попробуйте-ка сами перевести без ошибок хотя бы несколько японских фраз!)

На втором же этапе роль словаря играет транспортная РНК, поскольку именно она поставляет каждому триплету соответствующую аминокислоту. Кстати, здесь

может возникнуть вопрос: большинство аминокислот, согласно генетическому коду, кодируется несколькими триплетами, значит, и транспортных РНК должно быть не двадцать типов, а гораздо больше? Так оно и есть на самом деле, по крайней мере, в некоторых организмах. Правда, до сих пор не удалось установить, действительно ли в клетке всегда присутствуют все типы различных транспортных РНК (по числу триплетов, кодирующих аминокислоты), но ясно, что их, во всяком случае, больше двадцати.

Изложенная «принципиальная схема» биосинтеза белка вызывает, помимо переводческо-лингвистической, и иную, чисто производственную аналогию. В самом деле, так и кажется, что если попытаться снять фильм о работе этого уникального по совершенству механизма, созданного природой, то «звукоряд» такого фильма будет состоять из четкого ритма шумов огромного производственного комплекса: вот лязгнула аминокислота, присоединенная аминоацилсинтетазой к транспортной РНК, щелкнул «контакт» транспортная РНК — информационная РНК, рибосома со скрипом продвинулась по информационной РНК на один триплет и так далее.

Такая аналогия тем более оправдана, что синтез молекулы белка на рибосоме осуществляется сравнительно быстро, особенно учитывая филигранную точность работы: на это, в зависимости от размеров молекулы, расходуется от нескольких секунд до нескольких десятков секунд. При этом надо учесть, что в целях повышения «производительности» на одной молекуле информационной РНК одновременно «сидит» несколько рибосом, и тем самым синтезируется сразу несколько молекул белка. Были даже получены доказательства синтеза белка на молекуле информационной РНК, которая еще сама находилась в процессе изготовления. Иными словами, конец этой молекулы еще не был готов, а начало уже вовлечено в работу по синтезу белка!

Из последнего факта следует, кстати, один важный вывод: направление наращивания новых звеньев молекулы РНК в процессе ее синтеза совпадает с направлением движения вдоль нее рибосомы в процессе синтеза белка. А именно, молекула белка строится в направлении от конца, несущего свободную аминогруппу (N-конца), к концу, несущему карбоксильную группу (С-концу).

Вот откуда берутся белки. Заметим, в нашем описании мы не использовали никаких представлений, не упоминали никаких процессов, которые не могли бы быть описаны на языке химии и физики. По современному состоянию биологической науки это описание в некоторых местах может быть более подробным, в некоторых — менее, модели одних процессов представляются вполне очевидными, в отношении других, как говорится, возможны варианты, но не подлежит сомнению главное: чтобы объяснить самые существенные, самые (эх, была не была!) откровенные процессы, происходящие в живой клетке, нам на сегодняшний день уже абсолютно нет необходимости предполагать существование каких-то сил, отличных от уже известных химикам и физикам!

В том, что эта пламенная тирада — не пустой звук, сможет убедиться всякий по-настоящему терпеливый читатель (впрочем, только такому и удастся дочитать ее до конца). Авторы берут на себя смелость утверждать: того, что мы уже знаем о белках и нуклеиновых кислотах, достаточно (или почти достаточно) для понимания, по крайней мере в главных чертах, сущности явления, называемого жизнью. Правда, на «философские» вопросы типа «В чем смысл жизни?» мы, по присущей нам скромности, не дадим ответа, но вопросы биологические, поверьте, будут, хоть и схематично, рассмотрены на примере захватывающей истории о жизни и повадках хорошо (увы!) знакомого каждому читателю существа — вируса.

КОЕ-ЧТО О ВИРУСЕ

Биологи, которые решились бы, вдохновленные примером знаменитого немецкого зоолога А. Брема, создать многотомный труд «Жизнь вирусов», наверняка бы не уставали с обидой в голосе повторять, что перед их великим предшественником стояла задача неизмеримо более благодарная.

В самом деле, столько увлекательных возможностей: тут и коварные охотничьи повадки пумы, и хитроумные брачные игры птиц, и диковинной формы глубоководные рыбы. Чего стоят одни цветные вклейки с изображениями попугаев! А для придания вящей достоверно-

сти А. Брем еще приводит красочные рассказы путешественников-натуралистов, своими глазами видевших, например, схватку орла с гиеной.

Про вирус что можно рассказать занимательного? Форма у него не очень диковинная, а часто и весьма простая — палочковидная или многогранная, очевидцев (тех, кто видел вирус, скажем, в электронный микроскоп) немного, а что до экзотичности, то почти каждый из нас сталкивался с этими «милыми» существами — хотя бы в период зимне-весенних эпидемий гриппа. И все же попытаемся описать экстерьер, образ жизни и «привычки» вируса.

Прежде всего, вирус весьма-весьма мал. По своим линейным размерам он всего-то в тысячу или несколько тысяч раз больше молекулы водорода, то есть можно говорить, что он имеет размеры, сравнимые с молекулярными. В самом деле, средняя молекула белка выглядела бы рядом со средним вирусом примерно как пачка сигарет рядом с платяным шкафом.

Вирусная частица состоит из белковой оболочки, внутри которой заключена нуклеиновая кислота — в зависимости от типа вируса это может быть ДНК или РНК. Вот и весь организм.

Вирусы ведут омерзительно паразитический образ жизни, не изобилующий, однако, никакими впечатляющими подробностями. Сталкивается этакий вирус, например, с бактериальной клеткой, прилипает к ее стенке. Через некоторое время нуклеиновая кислота проникает внутрь клетки, оставив белковую оболочку снаружи. Часто в описаниях этого процесса используется выражение «впрыскивание ДНК», однако не следует понимать его буквально: вирус начисто лишен какой-либо способности к активным действиям; речь идет просто о перестройке белковых структур вируса под влиянием физико-химических взаимодействий с поверхностью клетки и о диффузии ДНК внутрь клетки.

ДНК, проникшая в клетку, находит там (естественно!) весь комплекс ферментов, необходимых для обеспечения процесса репликации (не забыли? Это процесс воспроизведения ДНК!). И вот в клетке начинается массовое изготовление копий вирусной ДНК, которые ей, клетке, мягко говоря, совершенно не нужны. Ибо дальнейшие события уже легко предвидеть: другие ферментные системы клетки, ответственные за транс-

крипцию (а это процесс производства РНК по ДНК), принимаются за синтез комплементарных копий РНК, которые служат матрицами для изготовления (снова при помощи ферментных систем клетки) молекул вирусных белков. Десятки или даже сотни молекул белка вирусной оболочки самопроизвольно образуют определенной структуры комплекс с одной из имеющихся в клетке молекул вирусной ДНК (наподобие того, как это происходит при формировании четвертичной структуры белка — подробней об этом чуть попозже). Получившийся комплекс и есть не что иное, как новая вирусная частица. Такой процесс, осуществляющийся за счет ресурсов клетки и силами ее ферментативных систем, протекает весьма быстро.

При этом изощренное издевательство вируса над беззащитной клеткой не исчерпывается описанными вероломными штучками. Помимо белков оболочки вируса, на вирусных РНК синтезируются и некоторые другие белки. Структура их такова, что, образуя прочные комплексы с некоторыми ферментами клетки, они блокируют процесс синтеза клеткой собственных белков и нуклеиновых кислот с тем, чтобы все ее оставшиеся силы были направлены только на воспроизводство новых вирусов. (Какое хищное, жестокое коварство — причем, заметьте, коварство на молекулярном уровне!)

Кроме того, на той же вирусной РНК часто идет еще и синтез фермента, разрушающего клеточную оболочку, чтобы к тому моменту, когда полностью истощенная, кишащая вирусами клетка погибнет, мириады зловредных существ смогли беспрепятственно устремиться наружу. Правду, правду говорят врачи: во время эпидемий гриппа нужно пользоваться марлевыми повязками.

Впрочем, мы вынуждены разочаровать любителей самолечения: никаких новых рекомендаций по борьбе с вирусными заболеваниями мы не предложим — ни всеисцеляющей гимнастики йогов, ни лечебного голодания. Наши цели в другом: описав полный жизненный цикл вируса, мы еще раз хотим подчеркнуть роль, которую играют в этом цикле белки. «Прикрепление» белковой оболочки вируса к стенке клетки, проникновение вирусной ДНК в клетку, сопровождающееся перестройкой белков мембраны клетки и оболочки вируса, использование различных ферментных систем для размножения, самосборка вирусной частицы — без белковых мо-

лекул, без их удивительных свойств, «заложенных», как мы знаем, в пространственной структуре молекулы, все эти процессы попросту немыслимы.

Кстати о самосборке: вирусные частицы в клетке формируются, как упоминалось, самопроизвольно, без какого-либо внешнего направляющего начала. При этом нуклеиновая кислота вируса как бы экранируется белковым слоем, образованным сотнями или тысячами молекул-субъединиц, которые располагаются в слое геометрически правильно. Так, палочковидная частица одного из вирусов имеет оболочку, в которой отдельные белковые субъединицы расположены по спирали; на поверхности частиц, имеющих форму многогранников, субъединицы образуют рисунок, напоминающий паркет, выложенный из шестиугольных плиток. Все эти структуры, повторяем еще раз, собираются самопроизвольно: если в определенных условиях разделить белковую и нуклеиновую части вирусов, а затем опять их смешать, получатся вполне нормальные вирусы. Таким образом удается даже получать «гибридные» вирусы, у которых нуклеиновая кислота принадлежит одному виду, а белковая оболочка — другому.

Непосредственное влияние третичной структуры белковых субъединиц на процесс самосборки можно представить себе, например, так: предположим, что «боковые» поверхности субъединиц несут много гидрофобных групп, благодаря чему в воде они стремятся «сойтись» именно этими поверхностями. Наоборот, «наружный торец» имеет много полярных групп и хорошо смачивается водой, а «внутренний торец» обладает сродством к нуклеиновой кислоте. Под влиянием соответствующих межмолекулярных взаимодействий и осуществляется самосборка вирусной частицы. Естественно, помимо всего прочего, пространственное строение белковых субъединиц должно быть таким, чтобы образуемая ими оболочка имела плотную и правильную структуру.

Однако мы вновь отвлеклись (хотя и по благодарному поводу: не правда ли, всегда приятно еще раз затронуть тему о пространственной структуре белковых молекул?) от нашего главного направления: схематического объяснения феномена жизни на языке физики и химии — наук, иногда называемых точными (боже, какая несправедливость в отношении биологии!). Что ж, вернемся к нашим вирусам.

ТАКОВА ЖИЗНЬ

Авторы прекрасно отдают себе отчет: читатель вправе быть разочарован. После долгих и зачастую нудных объяснений, относящихся к самым разнообразным наукам, после многозначительных ссылок на квантовую механику, историю и даже лингвистику, наконец, после твердого обещания показать, как же разрешается эта самая «многовековая загадка жизни», читателю было предложено едва ли три странички текста, на которых, как утверждают авторы, и содержится описание основных жизненных процессов. Да полноте! Неужели эта цепочка химических реакций и физических явлений и есть жизнь? И стоило ли ради этих трех страниц городить предыдущие пять глав?

Безусловно, стоило. Как мы видим теперь, весь жизненный цикл типичного вируса представляет собой последовательность физико-химических процессов из числа рассмотренных нами ранее. Конечно, по сравнению с циклом прочих живых организмов он чудовищно примитивен; недаром одно время в среде биологов разгорелся несколько схоластический спор на тему о том, называть ли вирус существом или веществом. Сразу видно, однако, что это спор скорее на лингвистическую (опять!), чем на биологическую, тему: в действительности вирус подпадает и под то и под другое определение, так что речь может идти лишь о границах применения обоих терминов.

И все-таки хочется вслед за каким-нибудь квартирным склочником воскликнуть:

— Разве это жизнь?

Давайте взглянем, чем же вирус отличается от прочих живых существ. Прежде всего, будучи способным к размножению, он использует для этой цели не принадлежащие ему «химическое сырье» и ферментные системы клетки-хозяина. В случае же более сложно организованных существ (опять это слово!) в наследственной инструкции — геноме — должна содержаться также в конечном счете запись (в виде цепочки нуклеотидов) аминокислотной последовательности всех ферментов, необходимых для обеспечения процессов репликации, транскрипции, белкового синтеза, а также ферментов, производящих необходимые для этих процессов исходные соединения.



Конечно, количество информации, записанной в виде некоторой последовательности ДНК, в результате этого возрастет неимоверно, однако такой организм в отличие от вируса уже будет полностью самостоятельным, автономным. И все же столь ли уж принципиальным будет это отличие, заключающееся, в конце концов, всего-то в величине общей протяженности ДНК-овых цепочек?

Проделаем мысленный эксперимент: сначала удлиним вирусную ДНК за счет последовательности нуклеотидов, обеспечивающей синтез одного из ферментов обслуживающих систем. Существо такого рода, очевидно, по-прежнему будет для своего размножения нуждаться в ферментных системах клетки-хозяина. Однако, включая в состав генома вируса последующие ферменты, мы будем все более усиливать независимость вновь создаваемого организма от услуг ферментов клетки, так что на каком-то этапе можно будет говорить о возможности самостоятельного его существования.

На первый взгляд это рассуждение, напоминающее известный парадокс древних о зерне и куче (одно зерно не есть куча, два зерна не есть куча, три зерна... и так далее до любого количества зерен, которые все никак не могут образовать кучу), легко уязвимо: ясно, что организм станет «настоящим» после включения в состав генома последнего из необходимых для воспроизводства ферментов. Именно этот момент перехода к абсолютной самостоятельности можно было бы, казалось, назвать решающим в отнесении изучаемого объекта к живой или мертвой материи.

Но вот незадача: микробиологической практике известно сколько угодно примеров существования мутантных форм бактерий-уродцев, лишенных способности синтезировать какой-то один фермент. Если это, например, один из ферментов, участвующих в синтезе определенной аминокислоты — скажем, аланина, — то такой организм не сможет существовать вполне самостоятельно, но будет прекрасно развиваться в среде, содержащей аланин. И уж конечно, ни у кого не хватит совести отказать ему в праве называться живым. (Точно так же, как никто не усомнится в праве завода, который занят лишь сборкой изделий из агрегатов, поставляемых смежниками, называться, скажем, заводом холодильников или телевизоров.)

Словом, не подлежит сомнению, что вирусы — одно из проявлений жизни. А то обстоятельство, что для современной науки не являются секретом существеннейшие детали его бытия, позволяет утверждать, что нам, людям второй половины XX века, стало наконец известно в принципе, что такое жизнь.

На примере вирусов мы рассмотрели некую минимальную совокупность процессов, характерных для всех

без исключения живых существ. Эти процессы и составляют самую основу жизни. Более высокоразвитые организмы, отличающиеся неизмеримо более сложным устройством и чрезвычайным разнообразием жизненных отправлений, используют в точности те же механизмы кодирования, синтеза макромолекул; в них работают ферменты точно такой же природы. Не следует, конечно, на этом основании думать, что существует угроза «закрытия» биологии как «науки о жизни» по той причине, что ей уже все известно. Как раз наоборот — в этой области мы на сегодняшний день не знаем неизмеримо более, чем знаем. Однако установление центральных молекулярных механизмов организации и функционирования всякого живого существа навсегда останется заслугой биологии 50—70-х годов нашего и без того очень бурного столетия.

ГЛАВА 7. ПОХВАЛА БИОЛОГИИ

Каждый из нас, к сожалению, хорошо знаком с неприятным явлением, которое все еще бытует кое-где, несмотря на строгие приказы министерств торговли, культуры и Госкомиздата СССР. Речь идет о так называемой «продаже с нагрузкой». Согласитесь, крайне неудобно и порой накладно приобретать вместе с дефицитной импортной кофточкой набор духов, вместе с книжкой новых стихов любимого поэта — ведомственный сборник «Вопросы изучения влагосодержания грунтов», а вместе с билетом на галерку Большого театра — билет в первый ряд... (пусть читатель сам заполнит оставленное осторожными авторами многоточие).

Это небольшое отклонение от темы имеет тем не менее прямое отношение к общему плану нашего сочинения. Ведь, казалось бы, наша книга получила логическое завершение. После того как жизненный цикл простейшего из живых существ принципиально описан в терминах физики и химии, авторы с полным правом могли бы счесть свою задачу выполненной. К чему же тогда эта последняя, «нагрузочная» глава?

Не претендуя на лестное сравнение предыдущих глав книги с импортным трикотажем, спешим, однако, заверить, что появление этой главы отнюдь не связано с желанием авторов во что бы то ни стало получить квартальную премию за перевыполнение плана по написанным страницам. Если бы дело обстояло подобным образом, не миновать бы читателю рассказа о принципах функционирования биологических мембран, о фотосинтезе, о молекулярном механизме зрения — да мало ли еще о чем! Даже о том, как, собственно, устроена живая клетка, авторы ухитрились умолчать. А все потому, что эти, несомненно, важные и интересные проблемы играют лишь второстепенную роль для доказательства тезиса «организм есть физико-химическая машина», который и был, собственно говоря, основой предыдущего изложения.

Но в том-то и беда, что этот тезис далеко не исчерпывает все принципиальные предпосылки, необходимые для понимания феномена жизни. Существует целая область явлений и понятий, относящихся к биологии как таковой, отличных от понятий физики и химии, и обойти их никак невозможно. Именно в этом причина возникновения последней — наконец-то чисто биологической! — главы нашей книги. Таким образом, хоть в последний момент, хоть в «нагрузку», но биология все же сможет занять подобающее ей первое место... среди наук о жизни.

ОРГАНИЗМ И МАШИНА

И все-таки, несмотря на безапелляционные утверждения авторов, что биология возьмет свое, призрак недоумения еще стоит, по-видимому, перед мысленным взором многих читателей. Как же так? Ведь, проследив шаг за шагом историю жизни поколения вирусов, каждый непредвзятый человек мог убедиться, что никаких специально «биологических» процессов она не содержит: ферментативные реакции, механизмы, обслуживающие цепочку ДНК—РНК—белок, наконец, самосборка вирусных частиц — все это вполне убедительно было разъяснено на «обычном» физико-химическом уровне. Более того, мы упорно подчеркивали роль белковых молекул во всех основных жизненных процессах. (А не авторы ли подшучивали в первых главах над таинственной «биологичностью» белков и громогласно заявляли, что ничего особенного в них нет: молекулы как молекулы?)

И еще один существенный аспект, на первый взгляд означающий новое противоречие: на страницах этой книги многократно назывались имена ученых, посвятивших свою деятельность выяснению тех или иных деталей устройства и функционирования биологических молекул — белков и нуклеиновых кислот. И всякий раз оказывалось, что еще одна молекулярная структура, химическая реакция или иной процесс, имеющий место в организме, ведут себя в полном соответствии с «предписаниями» физики и химии. Создается, по сути дела, впечатление, что вся история молекулярной биологии — это последовательное и неуклонное «вытравление» осо-

бого «биологического» начала из описания жизненных процессов, и, судя по рассказам авторов, «вытравление» вполне успешное.

Нет, по-видимому, организм все же можно определить как физико-химическую машину. А высказывания авторов в защиту биологии следует рассматривать попросту как тщетную попытку спасти честь мундира этой «науки». Тем более тщетную, что упомянутая выше деятельность молекулярных биологов приводит к законному вопросу: а существует ли вообще такая наука биология? Не сводится ли она к некоторым (причем частным) проблемам физики и химии?

Что и говорить, приведенная аргументация, «упраздняющая» биологию, выглядит солидно. Но все же обвинять авторов в том, что их сочинение послужило фундаментом для подобных утверждений, было бы рискованно: тезис «организм — машина» впервые был сформулирован известным французским мыслителем XVII века Р. Декартом. А сама идея уничтожения на этом основании биологии как науки получила впоследствии название редукционизма (от латинского reductio — отведение (назад); в данном контексте — сведение). Так что защитники антибиологических высказываний, приведенных выше, с полным правом могут гордо называть себя редукционистами.

(Надо сказать, что удачное, желательно латинское, название научного, литературного или политического направления значит очень многое. Вряд ли кто-нибудь без улыбки воспримет название «ничевоки» (одна из поэтических групп начала 20-х годов), а вот синоним этого слова — «нигилисты» (nihil по-латыни — ничто) произносится вполне уважительно.)

Пора, однако, противопоставить редукционизму, все-таки просочившемуся (вопреки желанию авторов) на страницу этой книги, аргументы в защиту биологии. Впрочем, аргументы — это слишком сильно сказано. Достаточно, пожалуй, напомнить одно-единственное, ускользавшее до сих пор от нас обстоятельство: всякий организм есть результат эволюционного развития и, будучи звеном эволюционного процесса, несет на себе его отпечаток.

Вот это-то «клеймо происхождения», которое лежит на организме (вплоть, как мы вскоре убедимся, до моле-

кулярного уровня), принципиально невозможно объяснить в рамках физики и химии. Эти науки попросту не занимаются такими вопросами: физика может, скажем, с успехом объяснить, как работает двигатель внутреннего сгорания (или миоглобин — в данном примере это почти одно и то же), но абсолютно ничего не в состоянии сказать о том, как он возник. И если в случае двигателя внутреннего сгорания понимание его «родственных связей» с паровым котлом практически ничего не добавляет к нашему представлению о его работе, то аналогичный вопрос «Как функционируют живые организмы?» должен всегда сопровождаться другим: «Каким образом они создавались?» Ибо невозможно понять, почему организм (или даже отдельный его элемент — рука, плавник, чешуя, клетка, молекула гемоглобина) функционирует так, а не иначе, если не проследить, каким образом эволюционный процесс «отбирал» именно такое его устройство.

И в самом деле, задумываясь над всеми этими — будем откровенны — довольно хитроумными ДНК-РНК-белковыми механизмами, над «целесообразным» устройством молекул ферментов или взаимной «пригнанностью» молекулярных блоков в процессах самосборки, невольно задаешься мыслью о том, как это все возникло.

Ну хорошо, мы знаем, что вирус строится точно по образцу предыдущего, являющегося, в свою очередь, копией еще предыдущего, но ведь откуда-то должен был взяться первый?

Как говаривала госпожа Простакова из фонвизинского «Недоросля»: «Портной учился у другого, другой — у третьего, да первое-т-то портной у кого учился?»

Нет, нет, мы, конечно, далеки от того, чтобы подозревать у наших читателей полную неосведомленность в вопросах дарвинизма и теории эволюции. О том, что человек произошел от обезьяны, знают все, и все, несомненно, могли бы ответить госпоже Простаковой теми же словами, что и ее портной: «Да первое-т портной, может, шил хуже меня». Но уж коль скоро мы взялись описывать строение и функции организма на молекулярном уровне, совершенно необходимо придать конкретность также и механизмам процесса эволюции, и также на молекулярном уровне.

ОХОТНИКИ ЗА ГЕМОГЛОБИНАМИ

Научно-исследовательские экспедиции в Африку в первой половине XIX века дали огромный географический, геологический и, разумеется, биологический материал: разнообразный и экзотический животный мир — львы, антилопы, леопарды, крокодилы — не только послужил предметом тщательного биологического исследования, но и вдохновил писателей-«приключенцев» на самые яркие и красочные эпизоды и без того захватывающих книг. Ж. Верн, Г. Хаггард, Л. Буссенар — эти мастера увлекательных описаний и сюжетных перипетий и необычной природы, окружающей их героев, несомненно, оказали сильнейшее воздействие на целые поколения молодых людей, так что «обращение» некоторых из этих юношей и девушек в биологию наверняка произошло не без влияния африканской экзотики.

В наши дни, увы, очарование африканской природы утратило черты загадочности и как бы поблекло: современные пресса и литература уделяют куда больше внимания символам, созданным руками человека, — Асуанской плотине или, скажем, медным рудникам Нигерии. И только, пожалуй, биологам, сохранившим в душе юношеский восторг читателей Л. Буссенара, и по сей день удается совершать в Африке весьма экзотические находки и открытия. Одна из таких находок как раз и имеет прямое отношение к теме нашего рассказа: речь идет о так называемой серповидноклеточной анемии — наследственном заболевании крови, довольно широко распространенном среди коренного населения Центральной Африки.

Происхождение этого названия следующее: эритроциты, красные кровяные тельца крови, у здоровых людей имеют форму двояковогнутой линзы. У лиц, страдающих серповидноклеточной анемией, такая форма эритроцитов сохраняется лишь при условии насыщения крови кислородом; при понижении его концентрации эритроциты начинают искривляться и под микроскопом действительно приобретают отдаленное сходство с серпом. В результате изменения формы эритроцитов значительно увеличивается вязкость крови и кровоток через мелкие вены замедляется (именно венозная кровь, как известно, обеднена кислородом). Это, в свою очередь, приводит к еще большему искривлению клеток,

замедлению кровотока и в конечном счете может привести к закупорке сосудов.

Это необычное заболевание интересно для нас тем, что оно явилось объектом первого успешного исследования в области так называемой молекулярной патологии, поскольку природа его оказалась связанной со структурой и функцией уже хорошо знакомой нам молекулы гемоглобина. (Что лишний раз подтверждает глубокую правоту приведенного нами ранее высказывания одного из героев И. Ильфа и Е. Петрова о всемогуществе гемоглобина.)

Краткий «хроникерский» отчет о том, как была разгадана причина серповидноклеточной анемии, выглядит примерно так: сначала Л. Полинг (в который уже раз повторяется эта фамилия на страницах нашей книги!) совместно с американцем Г. Итано показали, что гемоглобин, присутствующий в эритроцитах больных серповидноклеточной анемией, отличается от гемоглобина здоровых людей, причем «серповидный» гемоглобин несет меньшее число функциональных групп, заряженных отрицательно.

Затем работами М. Перутца, фамилия которого тоже уже не раз нами упоминалась, было установлено, что в восстановленной, лишенной кислорода, форме «серповидный» гемоглобин намного хуже, чем нормальный, растворим в воде; выпадение внутри эритроцита кристалликов гемоглобина при понижении концентрации кислорода и является причиной деформации клеток.

Наконец, в конце 50-х годов американский биохимик В. Ингрэм смог найти различия в строении молекул нормального и аномального гемоглобинов. Оказалось, что в одном из типов полипептидных цепей, образующих молекулу гемоглобина (напомним, что молекула гемоглобина образована четырьмя полипептидными цепями двух различных типов), остаток глутаминовой кислоты, занимающий в нормальной цепи шестое положение, у аномального гемоглобина замещен остатком валина. Вот и все. Один-единственный остаток из полутора сотен!

(Не этот ли молекулярно-биологический факт предвидели народные поговорки насчет ложки дегтя в бочке меда и паршивой овцы, которая портит все стадо? Во всяком случае, будущим историкам молекулярной биологии не мешало бы иметь это обстоятельство в ви-

ду: всякая «приличная» наука просто обязана иметь солидные корни, по возможности уходящие в глубь веков.)

Каким же образом удается одному-единственному «пришельцу» так основательно испортить механизм функционирования гемоглобина? Все дело в том, что, как и предсказывали Л. Полинг и Г. Итано, в аномальном гемоглобине число отрицательно заряженных групп оказывается меньше: меньше на один карбоксил, принадлежащий этому самому остатку глутаминовой кислоты. Появление вместо сильно полярного остатка глутаминовой кислоты гидрофобного остатка валина, естественно, должно понизить растворимость белка в воде, что, как мы уже писали, и характерно для «серповидного» гемоглобина в восстановленном состоянии (без кислорода). Сохранение же растворимости в окисленном состоянии получило объяснение сравнительно недавно в работах того же М. Перутца и оказалось связанным с небольшими изменениями конформации молекулы гемоглобина при присоединении кислорода; остаток валина при этом как бы частично прячется внутрь глобулы.

Описав столь подробно результаты исследований природы серповидноклеточной анемии, мы хотели еще раз, как бы между делом, продемонстрировать возможности современной молекулярной биологии; главная цель этого повествования заключалась, однако, просто в утверждении единственного факта: встречаются наследственные аномалии, связанные с заменой одной-единственной аминокислоты в аминокислотной последовательности какого-либо белка.

Не следует, правда, думать, что экзотические белки из семейства глобинов «водятся» только в далекой Африке. Сразу же после начала описанных событий (1950 год) неутомимые молекулярные биологи приступили к планомерному «отлову» аномальных глобинов, и вскоре Г. Итано обнаружил еще один, в котором, как оказалось, все тот же шестой остаток глутаминовой кислоты был замещен остатком лизина. Общее же число аномальных глобинов, известных в настоящее время, составляет около двух сотен. Обозначаются они названиями мест, где были впервые обнаружены: Нв Париж, Нв Нью-Йорк, Нв Милуоки, Нв Ибадан, Нв Дофар, Нв Сидней или еще более загадочно: Нв Кушатта, Нв УбеII. При каждом таком названии указывается так-

же и характер аминокислотного замещения: 12 аланин → аспарагиновая кислота, 68 аспарагин → аспарагиновая кислота и т. д.

Конечно, несмотря на чрезвычайно обширную географию, поиски аномальных глобинов лишены той буссенаровской или жюль-верновской романтики ночевок у костра под открытым небом, тревожных шорохов и криков в зловещих джунглях или смертельной опасности поединка отважного биолога с берберийским львом. И все же работу по изучению природы молекулярных патологий можно смело сравнить с теми, первыми экспедициями знаменитых Д. Ливингстона, Г. Стэнли, Н. Миклухо-Маклая, Н. Пржевальского: разница лишь в том, что интересы сегодняшних молекулярных биологов по большей части направлены не на окружающую организм среду, а, так сказать, «внутрь» организма. Именно туда, в глубь клетки, и пролегают маршруты их теперешних «экспедиций».

ПРОВЕРЬТЕ СВОЙ ГЕМОГЛОБИН

Приятно отметить, что авторы не уклоняются от своих обязанностей, а исправно подогревают воображение читателя картинами ночных джунглей и подвигами отчаянных сорвиголов, которые, презрев все опасности, добывают очередной сорт аномального глобина. Да и сама история расследования «дела» о серповидноклеточной анемии вполне способна, на наш взгляд, соперничать даже со знаменитой историей «пляшущих человечков», разгаданной Шерлоком Холмсом. Однако пора прислушаться и к той, наиболее ортодоксальной части читателей, которая с нетерпением ждет, когда же начнется обещанный разговор об эволюции на молекулярном уровне.

Такой разговор, по существу, уже давно идет: ведь все описанные ранее аномалии в строении белков являются наследственными, передающимися из поколения в поколение. Это означает, иными словами, что замена одного аминокислотного остатка другим обусловлена какими-то изменениями в основной генетической информации, то есть в последовательности оснований ДНК, точнее, в том ее участке, который кодирует последовательность соответствующей цепи гемоглобина.

При рассмотрении всех типов аминокислотных замен, обусловливающих появление аномальных глобинов, можно установить одну любопытную закономерность. Если сравнивать триплеты нуклеотидов, кодирующие пару аминокислотных остатков — подвергшегося замене и занявшего его место, — то окажется, что во всех без исключения случаях триплеты различаются одним-единственным нуклеотидом. Скажем, замене аланин → аспарагиновая кислота соответствует переход ГЦУ → ГАУ или ГЦЦ → ГАЦ; замене глутаминовая кислота → валин, вызывающей серповидноклеточную анемию — ГАА → ГУА или ГАГ → ГУГ и т. д.

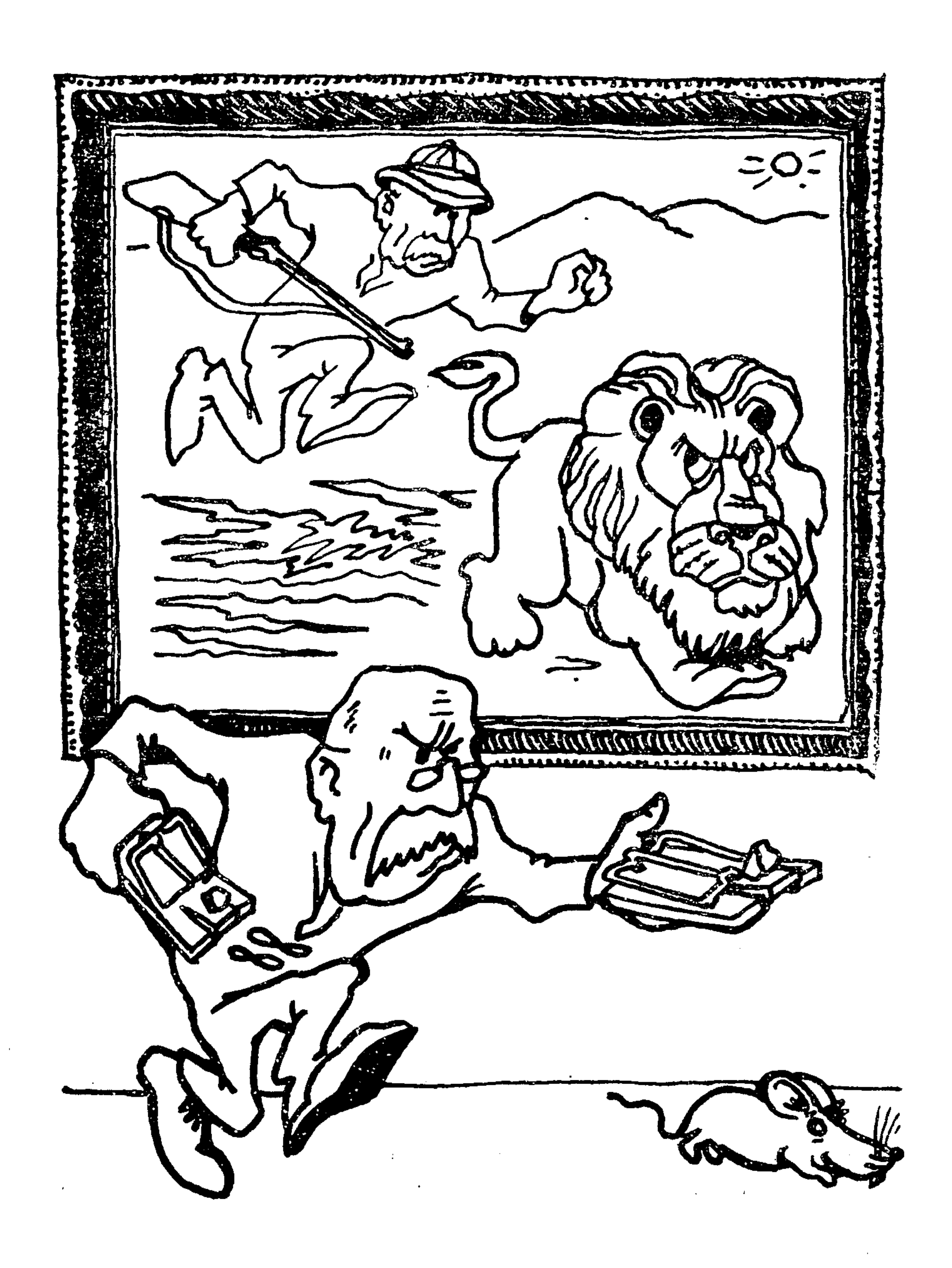
Как мы знаем, точность воспроизведения, «переписывания» генетической информации весьма высока: за этим, в частности, и следят высокоспецифичные ферменты, обеспечивающие нужную для точного воспроизведения последовательность действий. И уж конечно, они справляются со своей задачей гораздо лучше, чем тот издательский коллектив, по вине которого, как уверяли И. Ильф и Е. Петров, после сорока корректур на титульном листе солидного издания появились слова «Британская энциклопудия». Ясно поэтому, что если ферменты и допускают «опечатку», то скорее всего именно такую — «однобуквенную».

Таким образом, происхождение аномальных глобинов может быть легко объяснено: они представляют собой следствие единичных ошибок репликации, ошибок изготовления комплементарных копий молекулы ДНК. Достаточно при репликации ошибочно включить в ДНК-овую последовательность «не то» основание — и это приведет в конечном счете к замене в аминокислотной последовательности какого-то из белков одного остатка другим.

Впрочем, правильнее было бы сказать «может привести». В очень многих случаях замена, например, последнего нуклеотида в триплете не приведет к каким-либо изменениям в кодируемом им остатке: например, такие остатки, как валин, аланин, пролин и т. п., кодируются, по существу, двумя первыми основаниями триплета, поскольку в третьей позиции может быть любое из четырех оснований.

Случайная замена в процессе репликации одного нуклеотида другим называется «точечной мутацией». Тер-

мин «мутация» был введен в генетику еще в конце прошлого века (русским ученым С. Коржинским и голландцем Г. Де Фризом) для обозначения скачкообразного изменения наследуемого признака. Очевидно, что элементарное, наименьшее изменение такого рода может быть достигнуто как раз за счет единственного изменения в нуклеотидной последовательности. В естествен-



ных условиях мутации, таким образом, являются, повторим еще раз, «опечатками» процесса репликации.

Возвращаясь к типографско-языковедческой аналогии, напомним темпераментную дискуссию о будущем правописании русского языка, которая происходила не так уж давно — где-то в начале 60-х годов: это та самая дискуссия, инициаторы которой предлагали писать «заец» и «мыш» в целях приближения правописания к произношению. Часть аргументов «преобразователей» нашла, если помните, довольно удачное, хоть и слегка вульгаризованное, отражение в поговорке, распространенной в те годы среди школьников: «Как ни пиши: «велосипед» или «виласапет», от этого он мотоциклом не станет». О забавном эпизоде из жизни языковедов мы вспомнили потому, что ситуация, создающаяся при переписывании генетических «текстов», принципиально иная: неправильно записанный нуклеотидный «виласапет» вполне способен в конечном счете породить белковый «мотоцикл»...

И в самом деле: какие же последствия может вызвать замена нуклеотида в цепи ДНК и, следовательно, одного аминокислотного остатка в белковой цепи другим? Как свидетельствует пример только что рассмотренного «серповидного» гемоглобина, это может, например, привести к изменению растворимости белка. Замена небольшого бокового радикала, находящегося внутри глобулы, более громоздким может вызвать разрыхление третичной структуры и снизить ее стабильность. В результате замены глицинового остатка каким-либо другим возможны ограничения конформационной подвижности полипептидной цепи и т. п. Вообще, чем более различаются по своим физико-химическим, а также «конформационным» свойствам «исходный» и «новый» остатки, тем больше это скажется на изменении строения и свойств молекулы белка.

Правда, как отметил известный советский биофизик М. Волькенштейн, структура генетического кода такова, что в результате замены одного нуклеотида в триплете в среднем наблюдается меньшее изменение физико-химических свойств остатка, чем это должно было бы иметь место при случайных заменах одного остатка другим.

Это означает следующее. Аминокислотные остатки различаются между собой по своим физико-химическим

свойствам (и тем самым по своей роли в образовании и поддержании третичной структуры белковых молекул) в большей или меньшей степени. Мы уже говорили об остатках гидрофобных и гидрофильных; можно провести также разделение и по некоторым иным признакам. Например, аминокислоты лизин и аргинин содержат в своих боковых цепях щелочные группы, глутаминовая и аспарагиновая кислоты (естественно!) — кислые; фенилаланин, тирозин, триптофан, гистидин — обладатели ароматических боковых радикалов, и т. п. Так вот, оказывается, что триплеты, кодирующие близкие по свойствам аминокислоты, как правило, отличаются друг от друга лишь одним-единственным нуклеотидом; напротив, аминокислоты, физико-химические свойства которых резко различны, кодируются триплетами, различающимися двумя или даже тремя нуклеотидами. И если бы в результате точечных мутаций замены между любой парой аминокислотных остатков могли бы осуществляться с равной вероятностью, процент «брака», то есть доля организмов с «нежизнеспособными» белками определенного типа был бы гораздо выше, чем это имеет место на самом деле.

Иными словами, генетический код обладает известной «помехоустойчивостью», обеспечивающей как бы дополнительную защиту синтезируемой по инструкции ДНК белковой молекулы от случайных мутаций в этой самой ДНК.

Исследование мутантных гемоглобинов показало к тому же, что далеко не каждая аминокислотная замена из числа наблюдаемых сопровождается изменением физико-химических свойств белка, а тем более какими-либо функциональными расстройствами организма.

Точечные мутации, приводящие к очень сильным нарушениям свойств гемоглобина, не бывают обнаружены просто потому, что индивидуумы — носители таких мутаций нежизнеспособны. Если подобная мутация происходит, организм погибает на ранних стадиях развития плода.

С другой стороны, поскольку значительную часть мутантных гемоглобинов удалось обнаружить в результате биохимического исследования людей, страдающих заболеваниями крови, естественно, что именно мутации, обусловившие то или иное заболевание, представлены среди описанных аномальных гемоглобинов более часто

сравнительно с их распространением. Ведь если мутация является нейтральной, то есть не вызывает никаких функциональных изменений, она чаще всего остается незамеченной. И ходят себе по белу свету тысячи, десятки тысяч (а может быть, и гораздо больше) людей, даже не подозревающих о том, что в β-цепи их гемоглобина вместо положенного остатка валина в 98-м положении стоит бог знает что!

Так что если вы, уважаемый читатель, обладаете достаточно крепким здоровьем, чтобы регулярно подвергаться профилактическому медицинскому обследованию в районной поликлинике, проявите еще чуточку настойчивости и добейтесь, чтобы ваш гемоглобин был исследован с точки зрения правильного чередования его аминокислотных остатков.

Правда, пока такая процедура очень трудоемка и выполняется лишь в немногих лабораториях мира, но это вряд ли может служить препятствием для истинного энтузиаста профилактических обследований. Тем более что в результате такого обследования науке может стать известно существование еще одного мутантного гемоглобина — скажем, Нв Бобруйск.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДАРВИНИЗМ?

«Нет худа без добра» — эта в высшей степени философская поговорка вполне могла бы послужить эпиграфом раздела, в котором (наконéц-то!) будет приведен очерк основной идеи дарвинизма, изложенный «на молекулярном уровне». Как обычно, очерк этот будет крайне лаконичным и иллюстративным. И все же можно надеяться, что при всей упрощенности главные тезисы возникшего совсем недавно научного направления — так называемой молекулярной эволюционистики — будут в нем изложены.

Выяснение вопросов различия и сходства «добра» и «худа» будет проводиться, однако, вовсе не на уровне абстрактных и высоконаучных философских диспутов, а на вполне конкретных, а иногда даже и попросту примитивных молекулярно-биологических примерах. Тем не менее уже одно представление о «вредных» и «нейтральных» мутациях наводит на некоторые размышления.

Возьмем нейтральные мутации, в предположительном существовании которых мы (конечно, в шутку!) призывали читателей убедиться на примере их собственных гемоглобинов: известно, что они бывают иной раз распространены довольно широко и имеют возраст в несколько тысячелетий. Часто такая мутация передается из поколения в поколение у группы, занимающей определенный район обитания: так, у многих китайцев одна из цепей гемоглобина отличается от «нормальной» одним остатком. Этот признак настолько устойчив, что распространение той же мутации среди части американских индейцев считается еще одним убедительным доказательством их монголоидного происхождения. И, поскольку никаких частых случаев наследственных болезней крови ни среди китайцев, ни среди индейцев не отмечалось, мы вправе считать эту мутацию действительно «нейтральной».

Но вот задача похитрее: та же самая аминокислотная замена, которая вызывает серповидноклеточную анемию, будучи бесспорно вредной, влекущей за собой тяжелую болезнь и высокую смертность в детском и юношеском возрасте, тем не менее сообщает организму одно важное полезное качество. Именно эритроциты «серповидноклеточных» больных гораздо более, чем нормальные, устойчивы по отношению к малярийному плазмодию, а тем самым носители «серповидноклеточной» мутации оказываются невосприимчивыми к малярии. Так как же в конечном счете расценивать такую мутацию: как проявление «худа» или «добра»? И кто возьмет на себя смелость «выставить оценку» той или иной мутации, отнести ее к числу «положительных» или «отрицательных»?

В значительной мере этот вопрос является, конечно, риторическим, ибо ответ на него стал известен и получил свою окончательную форму уже в «Происхождении видов» — работе, которую без преувеличения можно назвать библией современной биологии. Естественный отбор, идущий под влиянием чрезвычайно сложной совокупности климатических, пищевых, экологических и многих, многих других условий жизни, — вот что определяет «полезность» или «вредность» изменений, происшедших в организме вследствие возникновения мутации. А главным мерилом «пригодности» организма в процессе эволюции являются с точки

зрения естественного отбора шансы организма на выживание.

Следовательно, эволюционный процесс, по современным представлениям, идет следующим образом: среди случайным образом возникающих мутаций некоторая часть вызывает такие изменения строения и свойств соответствующих белков, которые на уровне целого организма находят выражение в виде каких-то функциональных изменений, понижающих (или повышающих) шансы индивидуума в борьбе за существование. Соответственно его потомство (если оно вообще появляется) оказывается сравнительно нежизнеспособным (или, наоборот, весьма жизнестойким). В конечном счете носители этой мутации оказываются либо обреченными на более или менее быстрое вымирание, либо, напротив. вследствие повышенной жизнестойкости, активно размножаются и завоевывают себе вполне подходящее «место под солнцем».

Как видите, никакого противоречия с «классическим» дарвинизмом эта «молекулярная» схема не содержит: напротив, представления молекулярной биологии во многом дополняют, придают конкретность понятию об элементарном «шаге» эволюционного процесса — точечной мутации. И по всей справедливости новая единица меры развития эволюционного процесса (в основу ее определения легло именно понятие точечной мутации) носит название «дарвин».

Здесь стоит, пожалуй, отметить, что в широких кругах людей, интересующихся наукой (но не занимающихся ею), почему-то распространено мнение, согласно которому всякая вновь возникшая область фундаментальной науки как бы «отрицает» сложившуюся до нее систему представлений. Каждый из нас, пожалуй, читал, например, что механика А. Эйнштейна «отрицает» механику И. Ньютона и Г. Галилея, а та, в свою очередь, «отрицала» положения, принятые во времена Аристотеля...

На самом деле это в корне неверная точка зрения: новая область исследований, как правило, дополняет, развивает, обобщает накопленные ранее наблюдения и выводы, но никак не «отрицает» их (достаточно вспомнить знаменитую фразу И. Ньютона: «Я видел так далеко потому, что стоял на плечах гигантов»). Вот и в нашем случае: система именно таких представлений об

эволюционном процессе возникла задолго до появления самого термина «молекулярная биология».

Но, разумеется, выяснение деталей молекулярного механизма взаимосвязи событий: «точечная мутация → аминокислотная замена → изменение функциональных свойств белка» (как это было сделано на знакомом нам примере «серповидноклеточного» гемоглобина) — остается в полной мере прерогативой молекулярной биологии. И можно было бы в принципе сконструировать модель того, каким образом различаются «вредные» и «нейтральные» мутации на уровне белковой молекулы, допустим гемоглобина, благо примеры аномальных гемоглобинов нам уже известны.

Казалось бы, задача эта сравнительно проста: во всяком случае, повредить молекулу гемоглобина, «испортить ей жизнь» с помощью гипотетических аминокислотных замен чрезвычайно легко. Можно, скажем, включить в аминокислотную последовательность побольше остатков пролина. Это приведет к резкому изменению конформации белка, поскольку пролин, как известно, препятствует образованию регулярных участков структуры α-спиралей, а в гемоглобине процент таких спиралей весьма высок. Или другой способ: заменить в последовательности остатки, непосредственно примыкающие к группе гема, которая отвечает за функциональную активность белка, на другие, совершенно иные по физико-химическим свойствам. Подойдут также замены типа «серповидноклеточной», существенно меняющие физико-химические свойства молекулы в целом. Ну а «нейтральные» замены можно проводить по обратному принципу: подбирать такие места в аминокислотной последовательности (и такие «заменяющие» остатки), чтобы изменения всех упомянутых выше характеристик молекулы были минимальными.

Привычное предупреждение авторов об абсолютной нереальности описанных выше издевательств — пусть даже гипотетических — над молекулой гемоглобина следует на сей раз еще более усилить: все эти манипуляции представляют собой чистейшей воды химеры, этакий плод распаленного воображения молекулярного биолога. И, что самое обидное, фантазии наши оказываются к тому же и бесполезными, ибо на вопрос, как именно повлияют на организм изменения молекуляр-

ных характеристик того или иного белка, мы, увы, не в состоянии ответить (во всяком случае, пока не в состоянии), а ведь отбор, напомним, проходит на уровне организмов...

Так что на самом деле классификация мутаций на «вредные», «нейтральные» и чрезвычайно редко встречающиеся «полезные» чудовищно условна. И не только из-за неоднозначности соответствия между изменением свойств белка и изменением свойств организма, что подтверждается примером «серповидноклеточного» гемоглобина, придающего эритроцитам антималярийные свойства. Основным препятствием, не позволяющим с уверенностью разделить мутации на «хорошие» и «плохие», является исключительная сложность процесса естественного отбора; иными словами, естественный отбор весьма трудно прогнозировать, и трудно сказать, какими окажутся шансы на выживание у организма, претерпевшего ту или иную мутацию, когда он предстанет «на суд» естественного отбора. Во всяком случае, носителям «серповидноклеточной» мутации, живущим, как упоминалось, в Центральной Африке, естественный отбор предоставляет на выбор анемию или малярию; и уж конечно, с точки зрения шансов на выживание сделать такой выбор нелегко.

Короче говоря, если даже молекулярные биологи проявят максимум энергии, умения и изобретательности и в конце концов до последней тонкости выяснят, как именно скажется данная мутация на уровне организма в целом, проблема приложения эволюционной теории к к анализу путей происхождения какого-либо конкретного вида или группы видов останется, увы, решенной не до конца. Ведь для полного решения необходимо будет еще воссоздать весьма подробную картину факторов отбора, действующих на каждом этапе эволюции, а это, как ни жаль, практически невозможно.

Впрочем, нам пора остановиться: еще немного, и увлекшиеся авторы начнут красочно описывать «чужие», не молекулярно-биологические заботы. («Как будто им своих не хватает!» — принято, кажется, говорить в подобных ситуациях.) Нет уж, пускай «классические» эволюционисты сами рассказывают о проблемах и сложностях эволюции организмов, нас с вами интересует в первую очередь эволюция главных биологических молекул — белков.

Нет, нет, завершающие слова предыдущего раздела насчет эволюции белков не являются ни обмолвкой авторов, ни оплошностью редактора: мы прекрасно понимаем, что эволюционировать в биологически точном значении этого слова, то есть подвергаться отбору, может лишь организм в целом, обладающий всеми атрибутами жизни. Белковые же молекулы, будучи сами по себе «неживыми», способны лишь изменять в результате мутаций свои аминокислотные последовательности. Именно в этом смысле и говорят об эволюции белков.

Но, с другой стороны, изменения в аминокислотной последовательности одного и того же белка в различных видах организмов дают прекрасную возможность подсчитать число элементарных шагов эволюции — точечных мутаций, разделяющих эти виды, и, оценив тем самым их сходство, сопоставить результат оценки с выводами «классической» эволюционной теории. Такое сопоставление и было проведено, как только удалось установить аминокислотные последовательности гемоглобинов, выделенных у различных животных.

(Не правда ли, обилие гемоглобинов в нашем сочинении начинает надоедать? Но что поделать — мы еще во второй главе предупреждали об уникальной роли гемоглобина в современной молекулярной биологии. Лет через двадцать, возможно, какой-нибудь другой белок — пепсин, карбоксипептидаза, парвальбумин — будет изучен лучше, но пока гемоглобин является бесспорным любимчиком биологов.)

Таким образом, подчеркнем еще раз, молекулярная теория эволюции ни в коей мере не попыталась вступить в конфликт с теорией эволюции «классической» или, упаси боже, подменить ее: она просто стала одним из разделов общего эволюционного учения.

В теории эволюции принято для большей наглядности производить описание происхождения и «родственных» связей некоторой группы видов с помощью построения так называемого филогенетического древа. Оценивая степень сходства между всеми парами подлежащих классификации видов, их располагают на «кроне» схематического древа, у «корня» которого находится их общий предок, а все ветки получены последовательным раздвоением. При этом наиболее разнящиеся пары

видов окажутся на ветвях, расходящихся вблизи «корня», а виды, близкие друг другу, займут места на соседних ветвлениях кроны.

При сравнении аминокислотных последовательностей цепей гемоглобинов, выделенных из крови животных различных видов, выяснилось, что они тоже оказались «родственниками» и, что самое интересное, их филогенетическое древо, построенное на основании подсчета точечных мутаций, абсолютно ничем не отличается от такого же древа, построенного ранее на основании морфологических и анатомических данных.

Аналогичные построения были выполнены и по данным об аминокислотной последовательности других белков, причем диапазон сравниваемых видов был существенно расширен. Так, фермент-переносчик электрона цитохром С присутствует во всех животных и абсолютном большинстве растительных видов; при построении филогенетического древа на основании анализа аминокислотных последовательностей этого белка в рассмотрение были включены (помимо многих прочих), например, столь удаленные виды, как человек, цыпленок, моль, дрожжи. И в этом случае полученные филогенетические деревья не отличались от «классических», базирующихся на данных сравнительной морфологии и анатомии.

Итак, повторяем, молекулярная теория эволюции расширила круг представлений о механизмах эволюционного процесса, отнюдь не за счет опровержения классических результатов; наоборот, зачастую такие результаты получили более подробное истолкование. И, кроме того, стало очевидно, что происхождение, эволюция белков, несомненно, имеют прямое отношение к принципам организации белковых молекул: ведь аминокислотные последовательности глобинов, скажем комара и человека, различаются весьма существенно, а вот основные детали пространственной структуры остаются неизменными. На долгом пути эволюции белок, несмотря на аминокислотные замены, продолжает сохранять свой «смысл», выполнять свою основную функцию.

Процесс эволюции отдельного белка удивительно точно может быть проиллюстрирован с помощью одной старой головоломки. Называется эта головоломка «Из мухи — слона», а суть ее заключается в следующем. Заменив в слове «муха» одну из букв, можно получить

какое-либо другое слово, имеющее смысл, например, «мука» или «мура». Полученное таким образом слово может быть опять преобразовано заменой одной буквы: например, «мука» — «рука», «мура» — «кура» и т. д. Задача заключается в том, чтобы с помощью таких вот последовательных переходов за счет замены одной буквы от одного осмысленного слова к другому в конце концов из «мухи» получить «слона»:

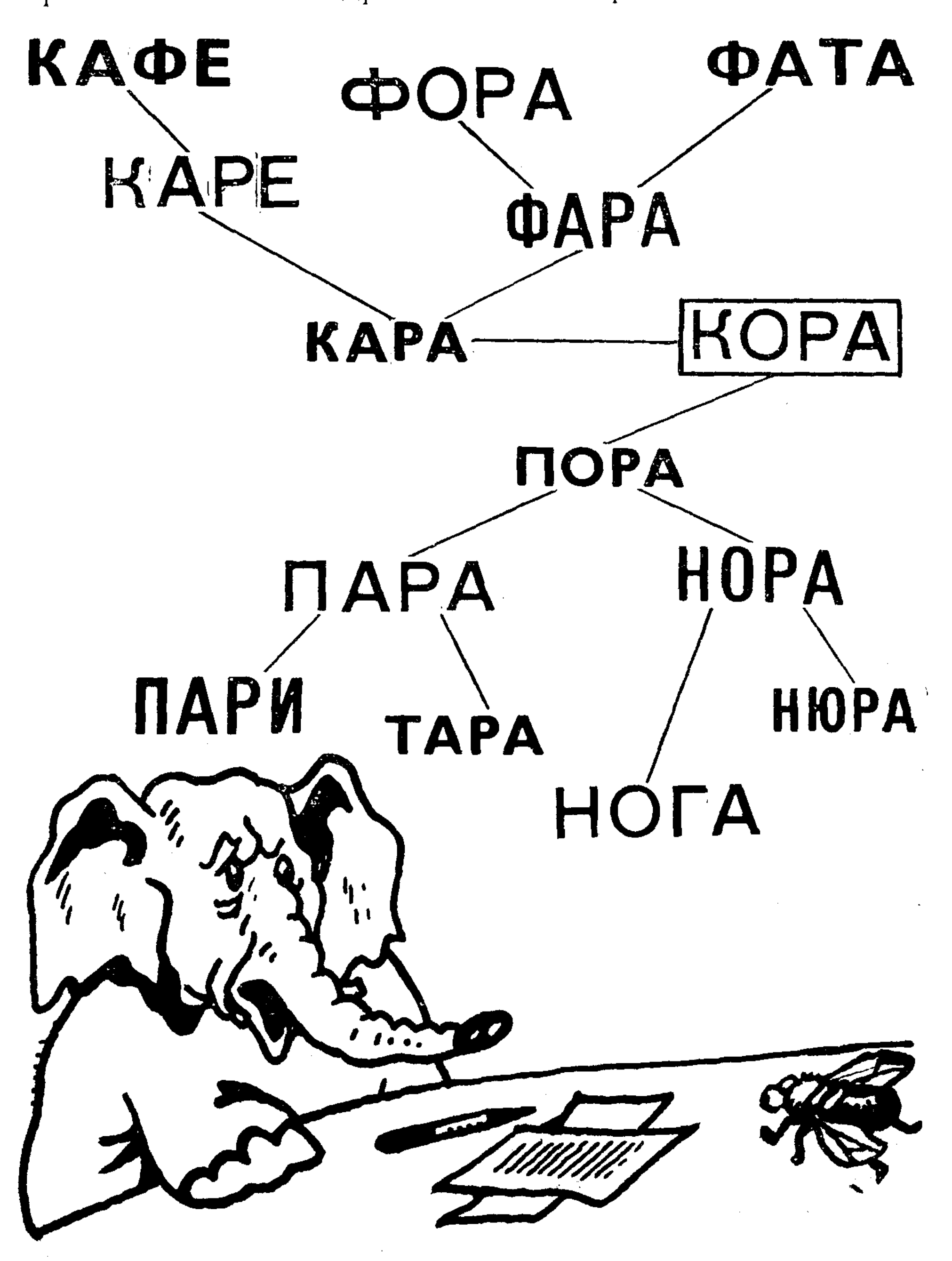
МУХА
МУКА
РУКА
. . . .
. . . .
СЛОН

Головоломка, надо признаться, довольно сложная, и авторам, например, так и не удалось ее решить; надеемся, однако, что изобретатель головоломки нас не разыгрывает и такое решение все же существует. Впрочем, нам важно вовсе не само ее решение, а удивительная аналогия процесса решения с эволюционным процессом на молекулярном уровне. В самом деле, некоторое «предковое слово» («муха») преобразуется путем последовательных замен одного из элементов каким-либо другим в новую последовательность, причем все промежуточные последовательности должны быть «осмысленными», то есть белок должен сохранять свои функционально важные свойства.

Головоломка эта была создана задолго до того, как стало что-либо известно о генетическом коде, первичных структурах, точечных мутациях и тому подобных вещах. Однако можно ли себе представить более удачную и общедоступную модель молекулярной эволюции — тем более что речь идет в ней о «взаимопревращении» живых существ: мухи и слона?

Авторы даже осмеливаются предложить основанную на этом же принципе игру для школьников младшего и среднего возраста под названием «Филогенетическое древо». В конце концов, нынешним первоклассникам, изучающим основы теории множеств, не повредят и основные понятия теории эволюции. Главное правило игры — «осмысленные» буквенные замены — остается неизменным, но вместо «цепочки» играющим предла-

гается построить «филогенетическое древо» какого-нибудь четырехбуквенного слова с единичными заменами типа «согласная — согласная» (правые ветви) или «гласная — гласная» (левые ветви). Каждое слово, как и положено в «настоящем» филогенетическом древе, должно, таким образом, «породить» два следующих «вида». Вот как, например, могло бы выглядеть начало «филогенетического древа» слова «кора»:



Выигрывает, естественно, тот, кому удастся получить более обильное «потомство», то есть избрать наиболее «беступиковый» путь «эволюционного» процесса. А это не так уж легко: во всяком случае, авторы не смогли избежать «тупика» с заменой гласной в слове «каре» и обошли такой же «тупик» в развитии слова «нора» с помощью полужульнического приема, включив в рассмотрение имена собственные. Так что, пожалуй, нашу игру можно смело рекомендовать также и старшим школьникам, студентам (в особенности студентам биологических специальностей) и даже научным работникам. Итак, как говорилось в песне, предваряющей ныне уже полузабытые телевизионные конкурсы КВН, «берите в руки карандаш» и... — становитесь «эволюционистами».

НВ ЛЕПОРЕ

После успешного сведения основных понятий о молекулярной теории эволюции к детским играм может сложиться впечатление, что ничего нового сравнительно с «обычной» эволюционной теорией она не внесла, тем более что мы постоянно подчеркивали: молекулярную теорию эволюции следует рассматривать как часть общего эволюционного учения. Однако дело обстоит вовсе не так: роль «молекулярной» части теории эволюции вовсе не сводится исключительно к объяснению и подтверждению результатов, полученных «классическими» способами. Новые методы открыли не только новые возможности наблюдения, они привели к открытию и некоторых принципиально новых явлений эволюционного процесса.

Давайте вернемся к рассмотрению молекулы все того же гемоглобина. Два типа полипептидных цепей, образующих эту молекулу, α- и β-цепи, несколько различаются по аминокислотной последовательности, но обнаруживают черты несомненного сходства. Это означает что они произошли от некоторого общего предка, и потом их эволюция продолжалась независимо в рамках эволюции одного и того же организма. По мере усиления степени «специализации» функции каждого типа цепей в составе молекулы гемоглобина различия в структуре усиливались.

Объяснение подобному явлению следует, по-видимо-

му, искать в своеобразной «ошибке» процесса репликации, происшедшей в прошлом (и, судя по различию в аминокислотных последовательностях, в довольно отдаленном прошлом). Участок ДНК, несущий информацию об аминокислотной последовательности некоего предкового, «ископаемого» глобина, оказался в матричной копии сдублированным дважды, и каждая из двух последовательностей после этого формировалась в процессе дальнейшей эволюции отдельно.

Вообще говоря, последовательность этого типа дублировалась в геноме млекопитающих не один и даже не два раза, судя по наличию обладающих особыми функциями цепей гемоглобина — так называемых γ- и δ-цепей, а также уже упоминавшейся молекулы миоглобина (как мы помним, ее пространственная структура весьма сходна со структурой субъединиц, составляющих молекулу гемоглобина). Этот эффект, называемый дупликацией гена, был известен генетикам еще в «домолекулярную» эпоху, однако выяснение его роли в эволюционном процессе следует целиком «записать на счет» молекулярной биологии.

Описанный пример свидетельствует о том, что точечные мутации являются вовсе не единственным способом осуществления эволюционного процесса. Наоборот, помимо дупликации гена, эволюция может идти за счет многих других хитроумных, хотя и редких по сравнению с точечными мутациями, но крайне важных явлений.

Назовем прежде всего выпадения части последовательности генетического материала, так называемые делеции. Механизм их возникновения можно представить себе следующим образом: молекула ДНК, с которой в процессе репликации снимается комплементарная копия, изогнулась в какой-то части с образованием петли, скажем, так, как рисуют траекторию самолета на схемах, поясняющих, что такое «мертвая петля». В результате часть генетического «текста» оказывается пропущенной. При сравнении аминокислотных последовательностей белков, состоящих в сравнительно близком «родстве», такие выпавшие участки обнаруживаются очень легко.

Рассмотрим вкратце еще один эффект, влияющий на формирование аминокислотных последовательностей белков, — кроссинговер при аберрантной конъюгации.

Использование здесь этих мудреных слов следует понимать всего лишь как авторскую шутку, желание немножко припугнуть читателя, до сих пор тщательно оберегаемого от всяких научных терминов. Мы обойдемся без объяснения точного смысла каждого из этих устрашающих понятий, а попросту рассмотрим пример названного эффекта — аномальный гемоглобин Лепоре.

В отличие от названий аномальных гемоглобинов, возникших в результате точечной мутации, название гемоглобина Лепоре не происходит от географической местности — это просто фамилия семьи, в которой он был впервые обнаружен.

Аномалия типа Лепоре отличается от только что рассмотренных. Состоит она в следующем: в нормальном организме среди прочих типов цепей гемоглобина встречаются уже упоминавшиеся выше β- и δ-цепи. Они имеют одинаковую длину — 146 остатков и очень близки по аминокислотной последовательности; различия касаются лишь 10 положений. Так вот: у лиц с аномалией типа Лепоре есть только одна цепь такой длины. Ее структуру легко может себе представить всякий, кто хотя бы однажды видел кентавра или русалку: начальная часть этой молекулы имеет последовательность β-цепи, конец — последовательность δ-цепи. Хорошо изучены два случая аномалий подобного типа: Нв Лепоре $_{\text{Вашингтон}}$ и Нв Лепоре $_{\text{Голландия}}$. Различие между ними заключается в том, что у первого β-последовательность сменяется δ-последовательностью на участке между 22-м и 55-м остатком, у второго — между 87-м и 116-м остатком. Столь приблизительное определение этой границы объясняется просто: на участках 23—54 и 86—115 аминокислотные последовательности обеих цепей совпадают.

Вот и все (или, по крайней мере, все основные) «методы» и «приемы» эволюционного процесса на молекулярном уровне. И пожалуй, приведенных сведений вполне достаточно для иллюстрации того, откуда взялась «целесообразность» организации биологических молекул и механизмов постоянного совершенствования их функционирования, совершенствования, происходящего на протяжении многих поколений. Стало быть, пора завершать наш краткий очерк процессов молекулярной эволюции?

К сожалению, нет, ибо ответ на более общий вопрос — о том, откуда взялись столь «разумно» организованные системы, какими являются живые существа, — не может ограничиться только описанием сути и механизмов молекулярной эволюции.

ПРЕДБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ

В самом деле, до сих пор речь шла лишь об основных принципах эволюции систем, в которых может изменяться все, что угодно, кроме центрального механизма: кодирования наследственной информации с помощью молекул ДНК и реализации ее по определенным стабильным законам в виде белковых молекул. С помощью изложенных понятий можно без труда объяснить развитие из наиболее примитивного существа, обладающего таким механизмом, любой сколь угодно высокоразвитой органической формы — тюльпана, скумбрии и даже кошки. Однако остается без ответа еще один очень интересный вопрос: а откуда все-таки берется изначальный механизм? Каким образом появился этот самый фонвизинский «первое-т портной»?

Ведь если попытаться хотя бы очень приблизительно оценить вероятность самопроизвольного возникновения сложнейшего молекулярного устройства ДНК — РНК — белок или даже одной-единственной молекулы ДНК, то она окажется невообразимо малой. Во всяком случае, такой «акт творения» готового молекулярного механизма воспроизводства без господа бога обойтись не в состоянии. Так что мысль о том, что структуры молекулярных механизмов жизни могли самопроизвольно возникнуть сразу, представлялась с самого начала чересчур фантастичной. «...Картина одинокой молекулы ДНК на отмели первичного океана, производящей всю остальную жизнь, была еще менее правдоподобной, чем миф об Адаме и Еве в райском саду», — пишет Дж. Бернал в своей книге «Происхождение жизни».

Иными словами, оказалось неизбежным разделить процесс происхождения живых существ на два этапа: более ранний — предбиологическую (или химическую) и собственно биологическую эволюцию. Основные положения теории предбиологической эволюции впервые сформулированы советским биохимиком А. Опариным в

1924 году. Согласно развиваемым им представлениям, получившим впоследствии солидное теоретическое и экспериментальное обоснование в работах многих исследователей, в добиологический период в земной гидросфере могли самопроизвольно образовываться сравнительно простые органические вещества. На их основе формировались студнеобразные капельки — коацерваты, внутри которых происходили некоторые химические процессы, в той или иной мере влияющие на стабильность коацерватных капелек. Процесс химической эволюции как раз и заключается в постепенном усложнении этих систем.

Интересно отметить, что идеи химической эволюции с энтузиазмом восприняли не только ученые, но и... писатели-фантасты. Страницы из повестей и рассказов заполнили повествования о самых различных проявлениях «первичной жизни» и на Земле, и на других планетах. А уж некоторые из них (скажем, «Солярис», известный нам по роману С. Лема и фильму А. Тарковского, с его «живым» океаном) кажутся почти непосредственно связанными с «коацерватной» гипотезой А. Опарина.

Герой другого научно-фантастического сочинения, уже упоминавшийся нами академик Брайнин, тот прямо-таки и получил свой пресловутый «живой белок» по рецептам предбиологической эволюции. Очень просто: взял он ванну с водой да и набросал туда «...огромное количество реактивов, органических и неорганических, содержащих атомы водорода, кислорода, азота, серы, железа, никеля, цинка и других элементов.

Не думайте, что я делал это без всякой системы, — с гордостью продолжает академик. — Химические реактивы я вводил примерно в тех соотношениях, которые бы обеспечивали приблизительный элементный состав белков. Однако я не утруждал себя излишне точными взвешиваниями. Ведь природа, создавая живой белок, не пользовалась аналитическими весами! Мощные электрические мешалки непрерывно перемешивали содержимое ванны. Под ней стояли электрические печки, которые нагревали воду до кипения. Над моим первобытным океаном яростно светили четыре мощные ртутные лампы сверхвысокого давления, излучавшие потоки ультрафиолетовых лучей. Две рентгеновские установки облучали море потоками жесткого излучения, а помещенные в разных местах радиоактивные изотопы обру-

шивали на находящиеся в ванне вещества потоки альфа-, бета- и гамма-лучей, пронизывали бульон мощным потоком нейтронов».

Ну что же, кое-какой звон бравый академик, несомненно, слышал.

Исследование проблем химической эволюции оказалось связанным с выяснением двух важнейших вопросов: возможности образования в предбиологических условиях определенных классов органических соединений и определения путей создания в возникших на их основе коацерватах основных молекулярных механизмов самовоспроизведения.

В настоящее время конкретный и однозначный ответ на второй вопрос еще не может быть, по-видимому, сформулирован, хотя наиболее общие положения будущей теории химической эволюции уже заложены. Веским подтверждением правильности гипотезы А. Опарина может служить весьма значительный материал, накопленный в связи с исследованием первой проблемы: образования органического вещества в условиях, близких существовавшим на Земле в добиологический период. Здесь мы ограничимся лишь краткой сводкой именно данных такого рода ввиду большей их конкретности.

В условиях, близких существовавшим на Земле в предбиологический период (практическое отсутствие в атмосфере кислорода при значительном содержании метана, аммиака, водорода), под воздействием разнообразных факторов — электрический разряд, радиация и т. п. — происходит образование многих органических веществ. Начиная с пионерских работ американца С. Миллера, наблюдавшего синтез в смеси аммиака, метана и воды под действием электрических разрядов сравнительно сложных соединений (аминокислот, сахаров, органических кислот), были выполнены многочисленные исследования, показавшие возможность образования в столь же, казалось бы, примитивных смесях также некоторых нуклеотидов и даже порфиринов — соединений весьма сложной структуры, играющих важную роль в биохимических процессах.

Было также показано, что при более длительном выдерживании этих смесей наблюдается полимеризация аминокислот с образованием полипептидов — соединений той же химической природы, что и белки. Аналогич-

но в ряде опытов обнаружили также самопроизвольное образование полинуклеотидов — полимеров, подобных нуклеиновым кислотам. Более того, в опытах со смесями, содержащими синильную кислоту (HCN), наличие которой также предполагается в первичной атмосфере Земли, было показано, что полипептиды могут образовываться в неорганических смесях непосредственно, минуя стадию аминокислот.

Самопроизвольное возникновение в описанных экспериментах систем, близких по химическому составу живым организмам, по крайней мере в ряде существенных деталей, позволяет утверждать с очень значительной долей уверенности, что именно на их основе и произошло формирование неких первоначальных примитивных образований, из которых впоследствии развились простейшие формы жизни. При формировании аппарата самовоспроизведения — центральной особенности этих систем, несомненно, существенную роль сыграли процессы типа естественного отбора.

Тем не менее конечный результат опыта академика Брайнина — появление «хищных» амебоподобных существ — увы, не вызывает ни малейшего доверия.

Все эти «мощные ртутные лампы», «потоки альфа-, бета- и гамма-лучей» и т. д. могли лишь ускорить появление в смеси исходных, сравнительно простых веществ. Но для образования более сложных органических структур все эти воздействия (не забудем еще про кипячение), мягко говоря, совершенно излишни. И уж конечно, три недели — срок опыта, поставленного академиком, — совершенно недостаточны для развития процессов, протекающих по механизму естественного отбора среди молекулярных систем, в которых намечаются лишь первичные зачатки способности к самовоспроизведению.

Таким образом, нельзя провести абсолютно четкую границу между этапами химической и биологической эволюции. В связи с темой разговора, предпринятого в этой книге, нам хочется лишь подчеркнуть, что элементарные механизмы, лежащие в основе обоих этапов эволюционного процесса, могут описываться и обсуждаться на языке физико-химических понятий.

Опять напрашивается все тот же вопрос: не означает ли это очередной попытки упразднения биологических наук? Ведь в начале главы мы в качестве ос-

новного резона их сохранения приводили именно то обстоятельство, что с помощью точных наук не удается полностью объяснить образование и строение биологических систем.

И на этот раз существованию биологии ничто не угрожает. Дж. Бернал, упоминая о своем разговоре с А. Эйнштейном о проблемах редукционизма, пишет: «Из этой беседы я вынес заключение, что жизни присущ еще один элемент, хотя логически и отличный от элементов физики, но ни в коем случае не мистический — это элемент истории. Все явления, изучаемые биологией, образуют непрерывную цепь событий, и каждое последующее звено нельзя объяснить, не принимая в расчет предыдущие».

Каждый живой организм является выражением истории всех без исключения поколений своих предков. Эта история воплощена в последовательности оснований ДНК, и хотя физика и химия в состоянии составить каталог большинства типов отдельных событий, из которых слагается эта история, они не могут предугадать ни их последовательности и комбинаций, ни тем более отношения к ним решающей силы биологического развития — естественного отбора. Нет, биология сохранит свою самостоятельность, хотя процесс проникновения в эту науку методов точных наук — физики, химии, математики — наверняка является процессом необратимым и — позволим себе чисто личное замечание — очень, очень отрадным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вот теперь действительно авторы могут с законной гордостью почить на вполне заслуженных лаврах. Еще бы: главная часть работы завершена, создан еще один, весьма краткий и чрезвычайно легкомысленный (это в особенности льстит самолюбию авторов) курс основ молекулярной биологии. Конечно, не все прошло гладко: то и дело в нашем изложении появлялись всевозможные упрощения, огрубления и прочие схематизации, но в конце концов об этой «выхолощенной» модели основных жизненных процессов читатель был честно предупрежден еще в начале.

И все же на общем ярко-голубом фоне блаженного довольства, охватившего авторов, нет-нет да и появляются маленькие, но тем более зловещие темные пятна: а не пересолили ли они, авторы, по части постоянной демонстрации победных успехов современной молекулярной биологии? Не слишком ли усердно оберегали они читателя от знакомства с не то, что еще не решенными, но даже порой и не вполне четко сформулированными проблемами? А ведь если их опасения оправданы, то у читателя вполне мог возникнуть целый ряд ошибочных, скажем прямо, выводов. И первым среди них будет почти наверняка такой: «В биологии все наиболее интересные открытия уже сделаны, и как место приложения исследовательских талантов эта область, увы, бесперспективна».

Перед лицом такого возмутительного заявления авторы, стряхнув временную расслабленность и отодвинув в сторону ставшие вдруг тесными лавровые венки, хотели бы со всей страстностью, с максимально позволительной в печатном слове запальчивостью воскликнуть:

— Ничего подобного!

Ведь работы М. Фарадея, Г. Герца, Дж. Максвелла, установивших основные законы электричества и магнетизма, не закрыли, а, наоборот, открыли дверь наиболее интересным исследованиям в области электрофизики, радиоэлектроники, электротехники. Точно так же и все

новейшие свершения в молекулярной биологии лишь заложили самый изначальный фундамент фантастического, ныне еще трудно предсказуемого прогресса биологии грядущей.

На сегодняшний день в биологии не сделано гораздо больше, чем сделано. Между тем в своем сочинении мы, естественно, стремясь показать наш биологический товар лицом, тщательно старались обходить даже самые жгучие проблемы, остающиеся нерешенными.

Взять, к примеру, хотя бы биологические мембраны — тончайшие поверхностные образования клеток и ряда субклеточных частиц. Как мы уже упоминали, с их помощью осуществляется регулирование процессов переноса веществ между клеткой и наружной средой, между различными клетками и частями клетки.

Впрочем, это только так говорится — «к примеру, мембраны», на самом деле мы глубоко уверены, что в будущем многотомном издании «Курс теоретической биологии» (наподобие известного курса теоретической физики Л. Ландау и Е. Лившица) том «Молекулярная мембранология» станет едва ли не самым объемистым: ведь эти самые мембраны обладают совершенно удивительными свойствами. Избирательность мембран — свойство пропускать молекулы или ионы одного сорта и задерживать другие, может быть, еще и не покажется столь удивительной тем из читателей, которые знакомы с устройством и принципом действия решета. Но вот способность так называемого активного транспорта, то есть переноса веществ из растворов меньшей концентрации в растворы с более высокой концентрацией, поистине озадачивает.

Учитывая, что время для подробных объяснений уже упущено (заключение любого сочинения призвано к тому, чтобы обобщать и подытоживать, а не объяснять), отметим лишь, что по всем физическим канонам такой процесс не может проходить самопроизвольно: он требует затраты энергии (вспомним хотя бы работу компрессора). Действительно, как оказалось, процессы активного транспорта каким-то образом подключены к обычной «системе электроснабжения» клетки: та же АТФ, те же ферменты и т. д. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе процессов активного транспорта, до сих пор неизвестны.

Свойственное многим биологическим мембранам яв-

ление возбудимости также исследовано еще недостаточно, а ведь именно оно лежит в основе механизмов проведения нервного импульса. Под действием некоторых раздражителей, например, электрического тока, происходит кратковременное изменение проницаемости мембраны по отношению к отдельным ионам, сопровождающееся изменением разности электрических потенциалов по обе стороны мембраны. Благодаря этому возбуждаются соседние участки мембраны, и возбуждение волнообразно распространяется дальше. И хотя этот эффект, повторяем, является ответственным за важнейшую функцию нервных клеток, о его молекулярных механизмах известно на сегодняшний день очень мало.

Что же касается поразительной способности биологических мембран к перерегулированию ряда собственных функций и функций целой клетки под воздействием ничтожных концентраций некоторых веществ, то об этом их свойстве биологам ныне известно, по существу, лишь то, что оно действительно имеет место. Ни малейшего представления о том, каким именно образом эти эффекты реализуются, мы не имеем.

Этот горестный перечень относится лишь к сравнительно узкому кругу проблем, непосредственно примыкающих к рассмотренным в этой книге. А сколько еще важнейших областей биологического исследования ожидают появления решающих, революционных идей или фактов! Назовем хотя бы наиболее важные: проблему морфогенеза (формирования из зародышевой клетки определенной структуры сложного организма) или вопросы функционирования головного мозга. По сей день эти проблемы возвышаются загадочными каменными плитами, покрытыми недоступными пониманию иероглифами, и терпеливо ждут новых Шампольонов...

Кроме этого, даже ситуация в областях, о которых уже шла речь в нашей книге, увы, весьма и весьма далека от идиллического всеведения. Мы старались по возможности обходить острые углы «белых пятен»; не будем их перечислять и сейчас, но уж поверьте: предстоит еще очень большая работа, прежде чем мы окончательно поймем молекулярные механизмы самовоспроизведения.

Словом, при всем величии достигнутого главные открытия и главные достижения биологической науки, **бесспорно, еще впереди.**

Менее вероятно, хотя и не исключено, появление и такого вывода: «Все эти штучки, всякие там РНК—ДНК, не интересны никому, кроме самих биологов; во всяком случае, практической пользы от них никакой».

Ну, положим, если говорить о «практической пользе» одних только ферментов, опровержение такого мнения не составляет никакого труда.

Ферментные препараты используются ныне во многих отраслях промышленности, прежде всего химической, пищевой, текстильной. Хлебопечение, виноделие, пивоварение, консервное производство, молочное производство — современная технология в этих областях промышленности попросту немыслима без ферментных препаратов. По некоторым подсчетам, общая стоимость пищевых продуктов, приготовляемых ежегодно в Японии с помощью ферментных препаратов из одного только плесневого грибка «кодзи», составляет около миллиарда долларов.

Крахмало-паточное производство, спиртовое производство также используют ферментные препараты в самом широком масштабе, в текстильной промышленности с помощью обработки специальными ферментами удалось добиться резкого улучшения качества шелковых и хлопчатобумажных тканей. Да спросите, наконец, любую домашнюю хозяйку, нравится ли ей «энзиматический стиральный порошок»!

Словом, толковать о «практической пользе» ферментов нет нужды: наверное, люди, более сведущие в различных областях технологии, смогли бы указать еще массу возможностей их использования. Но ферменты сами по себе — это еще вовсе не молекулярная биология. Какова же может быть польза именно от нее?

Естественной областью первоочередного приложения добытых нелегким трудом (и, что немаловажно, ценой больших материальных затрат) сведений о молекулярных механизмах основных жизненных процессов являются медицина и сельское хозяйство. Пока — подчеркиваем: пока — прок от внедрения достижений молекулярной биологии в эти отрасли невелик. Известный американский биохимик М. Ичас пишет по этому поводу: «...Правда, трудно пока найти хотя бы одного больного, которому бы прогресс, достигнутый в этой области в последнее десятилетие, принес пользу. Однако вполне логично ожидать, что развитие молекулярной биологии

в конце концов окажется чем-то полезным и медицине, пусть не в деталях, но хотя бы в общих вопросах, скажем, в вопросе о том, что в принципе возможно и что невозможно». Эти слова написаны около десяти лет назад, и сегодня, может быть, М. Ичас не был бы столь категоричен в отношении конкретной пользы.

Однако неизмеримо более важным представляется то идейное воздействие, которое современная биология оказывает на медицину, на ее исследовательские методы. В начале века в Германии было основано «Свободное объединение биологически мыслящих врачей» (возможно, оно существует и по сей день). Конкретные тезисы, провозглашаемые членами этого объединения в то время, ныне не заслуживают сколько-нибудь серьезного отношения, но сама идея формирования «биологически мыслящего врача» звучит в высшей степени привлекательно. Ведь в наши дни уже никто не сомневается, например, в том, что проблема раковых заболеваний может быть решена только весьма выдающимися биологами, хотя бы и обладающими дипломами врачей.

Наконец, несколько замечаний по поводу возможной читательской реакции такого сорта: «Все, о чем здесь написано, чрезвычайно просто. Кажется, что любой человек, более или менее привычный к рассуждению и не чуждый начальных физико-химических знаний, мог бы свободно додуматься до большинства описанных здесь истин — не в деталях, конечно, а в принципиальных чертах».

Ответственность за появление у читателя подобных мыслей в значительной степени лежит на авторах; в то же время это замечание из числа тех, на которые трудно дать вполне аргументированный ответ. Поэтому, предварительно (уже в последний раз!) покаявшись перед читателем, мы ограничимся рассказом исторической притчи, действие которой развивается на протяжении последнего столетия.

В конце XIX века один очень большой ученый, физик и химик, авторитетно высказался по поводу шумных в то время препирательств между сторонниками и противниками редукционизма (само это слово тогда еще не было в ходу, но это неважно): «Если оказывается напрасным стремлением, при всяких серьезных попытках терпевшем всегда фиаско, объяснить механическим путем известные физические явления, то, само собою

разумеется, еще менее удастся это сделать для значительно более сложных и запутанных явлений органической жизни».

Автор этого сурового изречения — знаменитый В. Оствальд, которого называют иногда основателем физической химии; можно предполагать, что познаниями в этой области он значительно выделялся среди современников. Будучи ученым с очень широким кругом интересов, он, в частности, основал «Оствальдовскую серию классиков точных наук». Это переиздания наиболее значительных оригинальных работ, периодически выходящие в форме небольших книжечек. Серия эта издается и по сей день; один из последних выпусков (1975 год) озаглавлен: «Молекулярная генетика. К истории ее развития». Это сборник, в котором помещены среди прочих знаменитая статья Дж. Уотсона и Ф. Крика «Генетическая роль структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты», Ф. Крика с сотрудниками «Общая природа генетического кода белков», американского биохимика Р. Холли с сотрудниками «Структура рибонуклеиновой кислоты»...

Можно, конечно, по этому поводу высказать что-нибудь об иронии судьбы: такая публикация именно в «Оствальдовской серии классиков»! Однако мы воспользовались этой историей совершенно в других целях: чтобы отвести от открытий и идей молекулярной биологии упрек в самоочевидности.

Каждый новый факт в этой области добывался ценой длительных блужданий в дебрях подчас совершенно нелепых гипотез и представлений, нередко яростно отстаиваемых большей частью научной общественности. Что ж, тем значительнее заслуга создателей основ молекулярной биологии — наших современников.

Кто-то из досужих статистиков подсчитал, что более девяноста процентов великих ученых, когда-либо проявивших себя в науке — от самых зачатков цивилизации до сегодняшнего дня, — это наши современники. Мы не знаем методики подобного подсчета и не беремся судить о справедливости этого вывода в отношении других научных дисциплин, но в отношении ученых-биологов цифра 90 процентов не кажется нам завышенной. Впрочем, может быть, это только тщеславие людей второй половины XX века?

ОГЛАВЛЕНИЕ

ИБ № 774

Станислав Геннадиевич Галактионов
Григорий Валерьянович Никифорович

БЕСЕДЫ О ЖИЗНИ

Редактор **Л. Антонюк**
Художник **И. Чураков**
Художественный редактор **А. Косаргин**
Технический редактор **Л. Петрова**
Корректоры: **А. Долидзе, Т. Пескова**

Сдано в набор 15/IV 1977 г. Подписано к печати 10/X 1977 г. А05119. Формат 84×108$^{1}/_{32}$. Бумага № 1. Печ. л. 6,5 (усл. 10,92). Уч.-изд. л. 11. Тираж 100 000 экз. Цена 95 коп. Т. П. 1977 г. № 60. Заказ 687.

Типография ордена Трудового Красного Знамени издательства ЦК ВЛКСМ «Молодая гвардия». Адрес издательства и типографии: 103030, Москва, К-30, Сущевская, 21.